

Funktionalisierung von 6*H*-1,2-Oxazinen durch 1,3-dipolare Cycloadditionen und Halogenierungen

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften

der Technischen Universität Dresden

von

Diplom-Chemiker ELMAR SCHMIDT

geboren am 02. März 1970 in Holzminden

Gutachter:	Prof. Dr. H.-U. Reißig
	Prof. Dr. J. Fabian
	Prof. Dr. J. Liebscher

Eingereicht am:	04. Dezember 2000
-----------------	-------------------

Tag der Verteidigung:	15. Februar 2001
-----------------------	------------------

Dresden 2000

Für meine Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H.-U. Reißig im Institut für Organische Chemie der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften an der Technischen Universität Dresden in der Zeit von August 1996 bis Dezember 2000 angefertigt.

Ein Teil dieser Arbeit wurde bereits veröffentlicht:

E. Schmidt, H.-U. Reißig, O. Rademacher, *Z. Kristallogr. NCS* **2000**, 215, 283-284.

Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern in eckigen Klammern Literaturhinweise. Die Nummern von Verbindungen und Strukturen sind im Text und in den Formelzeichnungen fett gedruckt. Auf Versuche im Experimentalteil wird durch V... hingewiesen. Im Experimentalteil entsprechen ES... und UH... den jeweiligen Versuchsnummern im Laborjournal. Bei Abbildungen von Verbindungen, die als Diastereoisomere vorliegen, wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nur eines der Enantiomere abgebildet, alle Verbindungen liegen als racemisches Gemisch vor. Die Molecular-Modelling-Rechnungen (PM3) wurden mit dem Programm HyperChem (Rel. 3.0, Hypercube Inc. and Autodesk Inc., 1993) und Gaussian 94 (Rev. E.2, Gaussian Inc., 1995) durchgeführt.

Bei Abkürzungen finden die Vorschläge der „Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten“ (VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1996) weitgehend Verwendung.

Zusätzlich wurden folgende Abkürzungen benutzt:

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Äquiv.	Äquivalent(e)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
Essigester	Essigsäure-ethylester
Ether	Diethylether
LM	Lösungsmittel
RT	Zimmertemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
V.-Nr.	Versuchsnummer
NOE	Kern-Overhauser-Effekt

Am Ende der Arbeit befinden sich zwei Ausklapptafeln mit den Formelbildern der eingesetzten Verbindungen.

Inhaltsverzeichnis

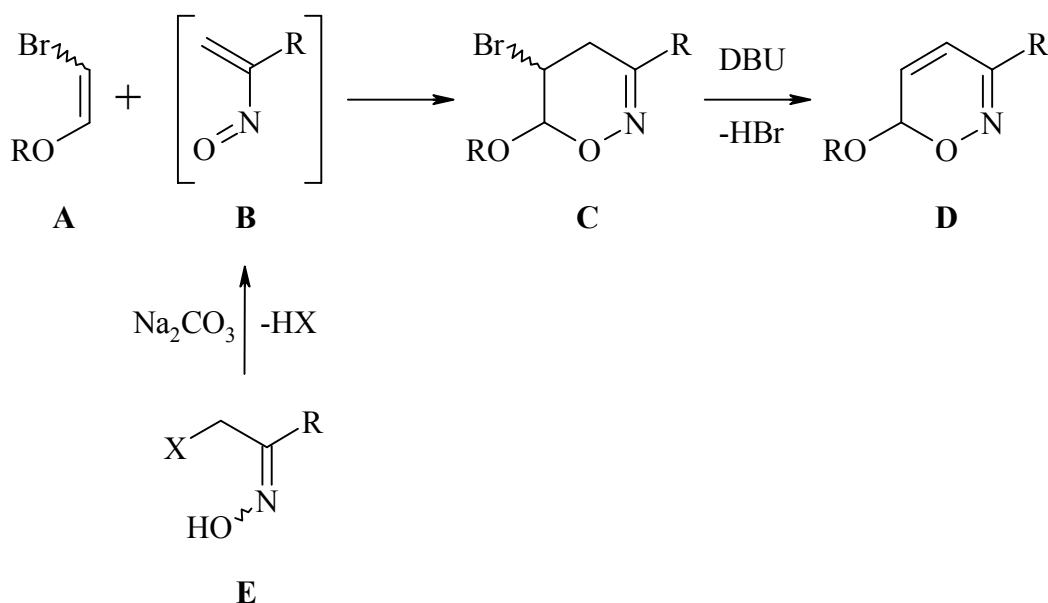
Einleitung	1
Allgemeiner Teil	10
1 Cycloadditionen von Nitriloxiden an 6<i>H</i>-1,2-Oxazine	10
1.1 Darstellung der 3-Ethyl-4,5-dihydroisoxazolderivate	10
1.2 Darstellung der 3-Phenyl-4,5-dihydroisoxazolderivate	13
1.3 Darstellung der 3-Alkoxycarbonyl-4,5-dihydroisoxazolderivate	16
2 Cycloadditionen von Nitrilimininen mit 6<i>H</i>-1,2-Oxazinen	19
2.1 Darstellung der 1,3-Diphenyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazolderivate	19
3 Cycloadditionen von Nitrilyliden an 6<i>H</i>-1,2-Oxazinen	20
3.1 Darstellung der 1,3-Diaryl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolderivate	20
3.2 Diskussion der Konfigurationen der Nitriliumbetaine anhand der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten	24
4 Cycloaddition von Diazoalkanen an 6<i>H</i>-1,2-Oxazinen	25
4.1 Darstellung der 4,5-Dihydro-1 <i>H</i> -pyrazolderivate	25
4.2 Darstellung der 3-Alkoxycarbonyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazolderivate	29
5 Cycloadditionen von Azomethinylliden an 6<i>H</i>-1,2-Oxazinen	31
5.1 Einleitung	31
5.2 Versuche mit 2-(Benzylidenamino)essigsäuremethylester	33
5.3 Reaktionen mit (<i>S</i>)-2-(Benzylidenamino)propionsäuremethylester	34
5.4 Reaktionen mit (<i>S</i>)-2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester	38
6 Cycloaddition von Nitronen an 6<i>H</i>-1,2-Oxazinen	40
7 Quantenchemische Berechnungen und Grenzorital-betrachtungen	42
7.1 Einleitung	42
7.2 Orbitalenergien und Koeffizienten der 6 <i>H</i> -1,2-Oxazine 1a-c	45
7.3 Quantenchemische Berechnungen mit den Diazoverbindungen 28 und 32b	46
7.4 Quantenchemische Berechnungen mit dem Azomethinylid 59	52
7.5 Betrachtung der Nitriliumbetaine	55
7.6 Fazit	59

8 Folgereaktionen der dargestellten Cycloaddukte	59
8.1 Hydrierungen der dargestellten Cycloaddukte	59
8.2 Reduktionen von 1,2-Oxazinen mit Natriumcyanoborhydrid	65
8.3 Verseifungen	69
8.4 Decarboxylierungen	70
9 Halogenierungen von 6<i>H</i>-1,2-Oxazinen und Palladium-katalysierte Folgereaktionen	72
9.1 Chlorierung und Bromierung der 6 <i>H</i> -1,2-Oxazine	72
9.2 Versuche zu Palladium-katalysierten Kupplungen	76
9.2.1 Heck-Reaktion	77
9.2.2 Sonogashira-Reaktion	79
9.2.3 Suzuki-Kupplung	79
Experimenteller Teil	81
10 Allgemeine Angaben	81
11 Cycloadditionen von Nitriloxiden an 6<i>H</i>-1,2-Oxazine	83
11.1 Darstellung der 3-Ethyl-4,5-dihydroisoxazolderivate	83
11.2 Darstellung der 3-Phenyl-4,5-dihydroisoxazolderivate	87
11.3 Darstellung der 3-Alkoxy-4,5-dihydroisoxazolderivate	93
12 Cycloadditionen von Nitrilimininen an 6<i>H</i>-1,2-Oxazine	102
12.1 Darstellung der 1,3-Diphenyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazolderivate	102
13 Cycloadditionen von Nitrilyliden an 6<i>H</i>-1,2-Oxazine	107
13.1 Darstellung der 1,3-Diaryl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolderivate	107
14 Cycloadditionen von Diazoverbindungen an 6<i>H</i>-1,2-Oxazine	115
14.1 Cycloadditionen der 6 <i>H</i> -1,2-Oxazine 1a-c mit Trimethylsilyldiazomethan	115
14.2 Cycloadditionen der 6 <i>H</i> -1,2-Oxazine 1a-c mit den Diazoessigsäureester	120
15 Cycloadditionen von Azomethinylliden an 6<i>H</i>-1,2-Oxazine	125
15.1 Reaktionen der 6 <i>H</i> -1,2-Oxazine 1a-c mit (S)-2-(Benzylidenamino)-propionsäureester	125
15.2 Reaktionen der 6 <i>H</i> -1,2-Oxazine 1a-c mit 2-(Benzylidenamino)-3-phenyl-propionsäureethylester	131
16 Cycloaddition von α-C,N-Diphenylnitron an 6<i>H</i>-1,2-Oxazine	136

17 Folgereaktionen der Cycloaddukte	138
17.1 Palladiumkatalysierte Hydrierungen der Oxazine	138
17.2 Reduktionen mit Natriumcyanoborhydrid	142
17.3 Baseninduzierte Umlagerung	145
17.4 Verseifung und Decarboxylierung	146
18 Halogenierungen von 6<i>H</i>-1,2-Oxazinen	149
18.1 Chlorierungen	149
18.2 Bromierungen	153
19 Palladium-katalysierte Reaktionen	159
19.1 Suzuki-Kupplung mit bromierten 6 <i>H</i> -1,2-Oxazinen	159
 Zusammenfassung	 163
 Literatur	 170

Einleitung

Bei der Synthese von komplexen Naturstoffen sowie biologisch und pharmakologisch wirksamen Substanzen werden in der modernen Syntheseplanung immer häufiger Heterocyclen als latent funktionalisierte Einheiten berücksichtigt. Durch Ringspaltungsreaktionen lassen sich die maskierten Funktionalitäten freisetzen. Die Ringgröße bestimmt dabei den Abstand der neuen funktionellen Gruppen. Fünf- und sechsgliedrige Heterocyclen können atomökonomisch, stereoselektiv und unter milden Bedingungen durch Cycloadditionen dargestellt werden. Die Vielfalt an einsetzbaren 1,3-Dipolen oder (Hetero)-Dienen führt zu einer großen Variationsbreite möglicher Heterocyclen. Die Cycloaddukte können häufig gezielt zwischen und neben Heteroatomen gespalten^[1] werden, ohne daß dabei andere Funktionalitäten beeinflusst werden. Synthetisch interessant ist dabei der Aufbau von funktionellen Gruppen mit "unnatürlichen Abständen".^[2] Aus 1,2-Oxazinen wurden wiederholt γ -Aminoalkohole oder -carbonsäuren dargestellt. Der einfache Zugang von 1,2-Oxazinen durch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen und die Spaltung der N-O-Bindung unter milden Reaktionsbedingungen machen sie für die Verwendung in Natur- und Wirkstoffstoffsynthesen interessant.^[3] In der Literatur werden sowohl intermolekulare^[4] als auch intramolekulare^[5] Cycloadditionen beschrieben, wobei die Nitrosoverbindungen als Dien oder als Dienophil eingesetzt werden. Eine elegante Synthesemöglichkeit für 1,2-Oxazine über akzeptorsubstituierten Nitrosoalkene wurde zuerst von T. L. Gilchrist *et al.*^[6] erschlossen, später von unserer Arbeitsgruppe systematisch weiterentwickelt.^[7] Als spezielle Unterklasse von 1,2-Oxazinen lassen sich 6*H*-1,2-Oxazine **D** durch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf aus 1-Brom-2-ethoxyethen **A** und α -Nitrosoalkenen **B** gefolgt von Dehydrobromierung der Primärprodukte **C** darstellen.^[7] Die α -Nitrosoalkene **B** werden *in situ* durch Behandlung der entsprechenden α -Halogenoxime **E** mit einer Base erzeugt.

Gl. A: Darstellung der 6*H*-1,2-Oxazine **D**

Ein älteres Syntheseverfahren von 6*H*-1,2-Oxazinen nach Ingold *et al.*,^[8] das kürzlich von Nan'ya *et al.*^[9] wieder aufgegriffen wurde, nutzt die intramolekulare Substitutionsreaktion von γ -Halogen bzw. γ -Oxoketoximen unter basischen Bedingungen aus. Da diese "unnatürlichen" 1,4-Abstände der Funktionalitäten mit den Diels-Alder-Reaktionen von Nitrosoverbindungen aber gerade aufgebaut werden, sind diese Methoden dem Verfahren von Ingold überlegen.

Die C-C-Doppelbindung der 6*H*-1,2-Oxazine **D** bietet durch Additionsreaktionen vielfältigste Möglichkeiten neue Substituenten einzuführen. Gut untersuchte Reaktionen mit 6*H*-1,2-Oxazinen **D** sind Epoxidierungen,^[10] Dihydroxylierungen^[11] und 1,4-Additionen mit C-H-aciden Verbindungen,^[12] Organolithiumverbindungen,^[13] O-Nukleophilen^[12] und N-Nukleophilen.^[12] Besonders gut gelingen die *cis*-Dihydroxylierungen, die hochdiastereoselektiv und mit überwiegend sehr guten Ausbeuten 4,5-dihydroxysubstituierte 1,2-Oxazine liefern. Die 6*H*-1,2-Oxazine **D** besitzen die Form eines Briefumschlags,^[14] in dem durch den anomeren Effekt die Ethoxygruppe an C-6 pseudo-axial ausgerichtet ist und eine Seite vom Heterocyclus effektiv abschirmt. Bei den Additionsreaktionen erfolgt der Angriff somit stark bevorzugt von der Gegenseite unter Bildung der 5,6-*trans*-konfigurierten Produkte.

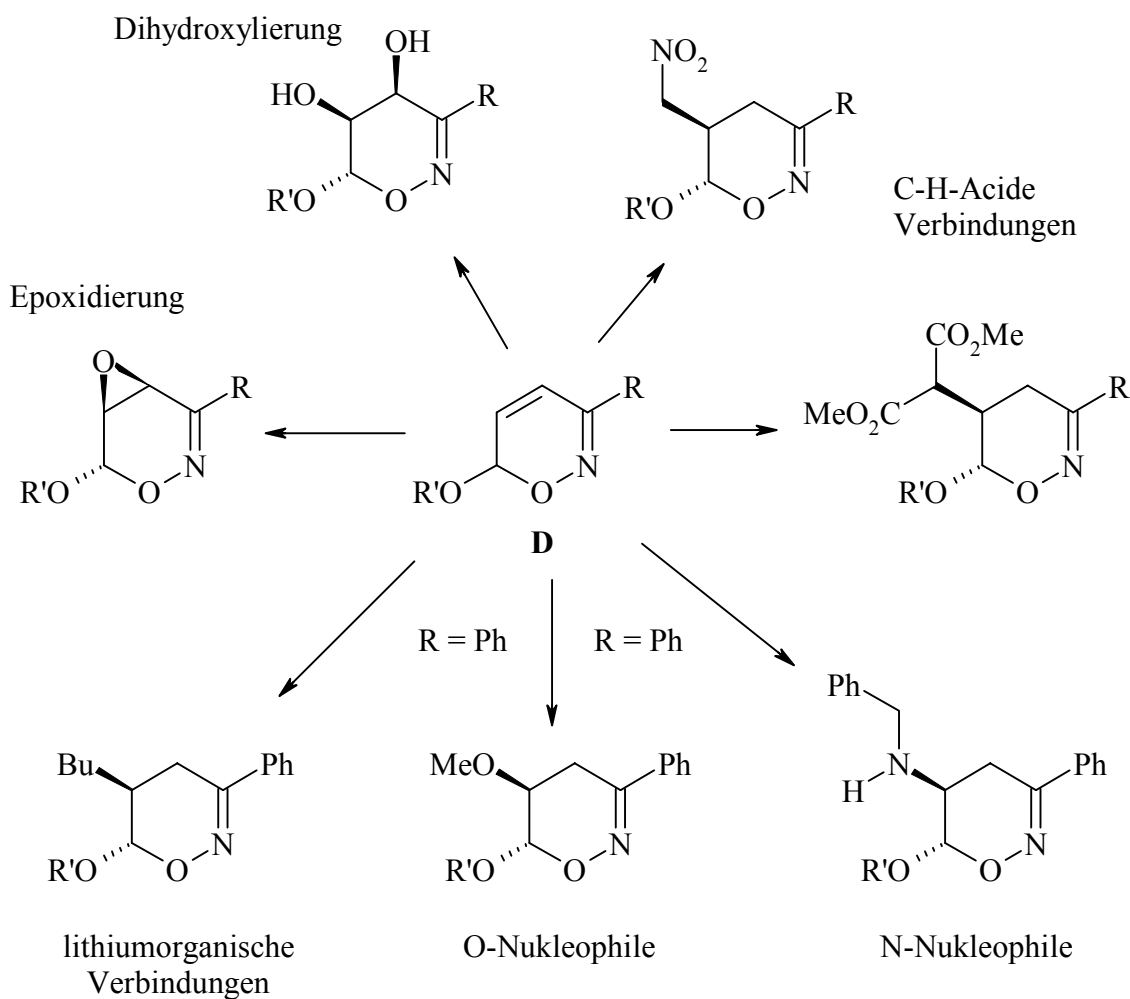
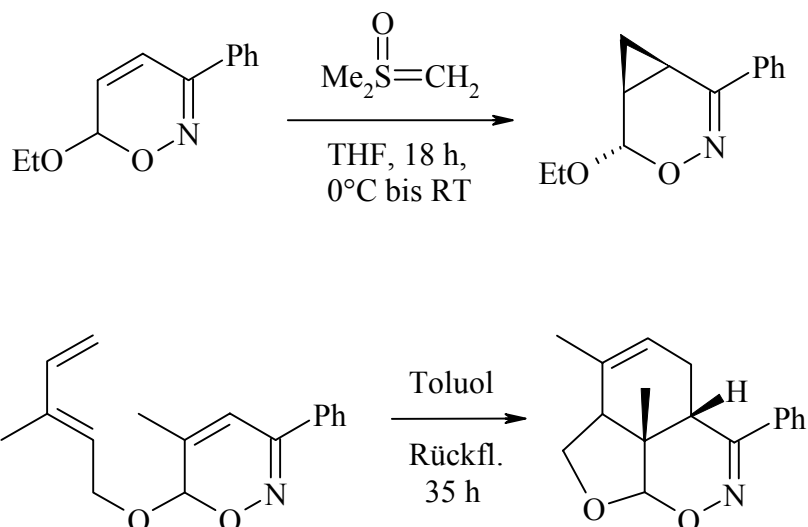
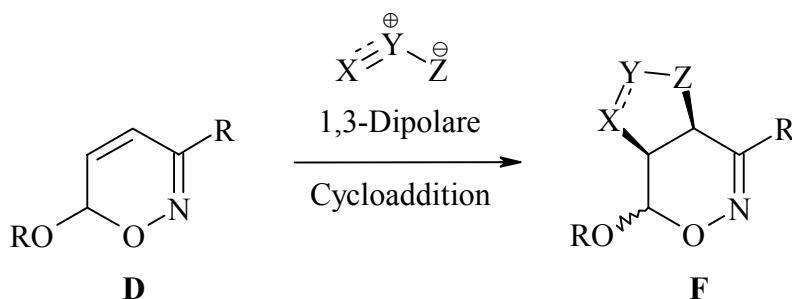


Abb. A: Zusammenstellung der wichtigsten Additionsreaktionen an die C-C-Doppelbindung von 6*H*-1,2-Oxazinen **D**

Mit den oben genannten Methoden ist die Darstellung von 4,5-*cis*-disubstituierten 1,2-Oxazinen mit unterschiedlichen Substituenten nicht ohne weiteres möglich. Beide Anforderungen könnten durch Cycloadditionen erfüllt werden. Einige wenige Beispiele zu Cycloadditionen mit 6*H*-1,2-Oxazinen **D** wurden von Collas^[10] (Cyclopropanierung) und Zimmer^[15] (intramolekulare Diels-Alder-Reaktion) durchgeführt (Gleichung B).

Gl. B: Bisher untersuchte Cycloadditionen mit 6*H*-1,2-Oxazinen

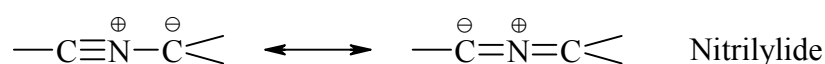
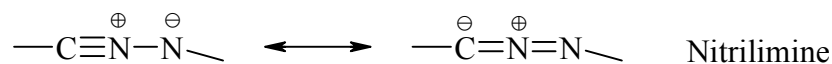
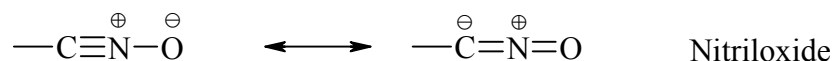
Der Aufbau von Fünfringheterocyclen durch 1,3-dipolare Cycloadditionen mit der C-C-Doppelbindung von 6*H*-1,2-Oxazinen **D** wurde bisher noch nicht realisiert (Gleichung C).

Gl. C:

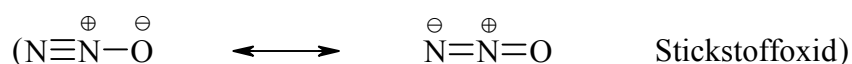
1,3-Dipole wurden von Huisgen *et al.*^[16] in den 60er und 70er Jahren ausführlich studiert. Durch Systematisierung (Abbildung B) konnte diese Arbeitsgruppe die Chemie der 1,3-Dipole grundlegend erschließen, so daß man heute über diese 4*π*-Komponenten nahezu beliebige Variationen an Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoffatomen mit den vielfältigsten Substituenten in die entstehenden Fünfringe einbauen kann.^[17] Gewöhnlich erfolgen die Bindungsknüpfungen durch den konzertierten Ablauf dieser Cycloadditionen stereospezifisch.^[17] Das einfache Grenzorbitalmodell auf der Basis der Störungstheorie erlaubt die Voraussagen der Regioselektivität^[18] und die Abschätzung von Substituenteneffekten auf die Reaktionsgeschwindigkeiten von 1,3-dipolaren Cycloadditionen.^[19]

Propargyl-Allenyl-Typ

Nitriliumbetaine

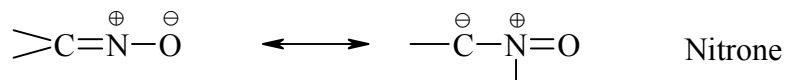
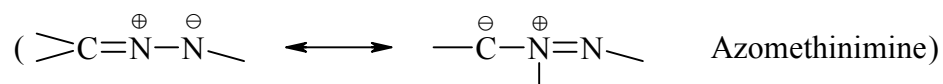
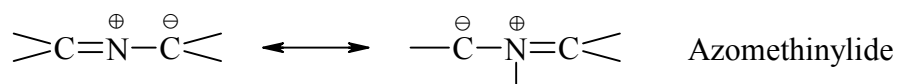


Diazoniumbetaine



Allyl-Typ

Stickstoff als zentrales Atom



usw.

Abb. B: Systematik der 1,3-Dipole (Die eingeklammerten 1,3-Dipole wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht eingesetzt.)

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Synthesepotential von 6*H*-1,2-Oxazinen **D** durch Funktionalisierung der C-C-Doppelbindung erweitert werden. Unter Erhalt des heterocyclischen 6-Ringsystems ist der Aufbau unterschiedlicher Fünfringe durch 1,3-dipolare Cycloadditionen denkbar; fraglich war, ob die Reaktivität der C-C-Doppelbindungen von **D** für diese Umsetzungen ausreicht. Wegen ihrer hohen Reaktivität sollten deshalb zunächst die Nitriliumbetaine den Schwerpunkt bilden. Überdies ist die Anzahl möglicher Diastereoisomere

bei den Nitriloxiden und Nitriliminen vergleichsweise klein, da im Verlauf der Cycloadditionen mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **D** keine chiralen Zentren an den neu eingeführten Atomen entstehen. Bei vermutlich hoher Regioselektivität könnten Substituenten (oder Heteroatome) gezielt eingebracht werden. Die Erfahrungen mit den 1,4-Additionen, Epoxidierungen und Dihydroxylierungen an 6*H*-1,2-Oxazinen sprechen für eine Annäherung von der sterisch weniger gehinderten Rückseite und die bevorzugte Bildung der *exo*-Cycloaddukte (Abbildung C).^[10-14]

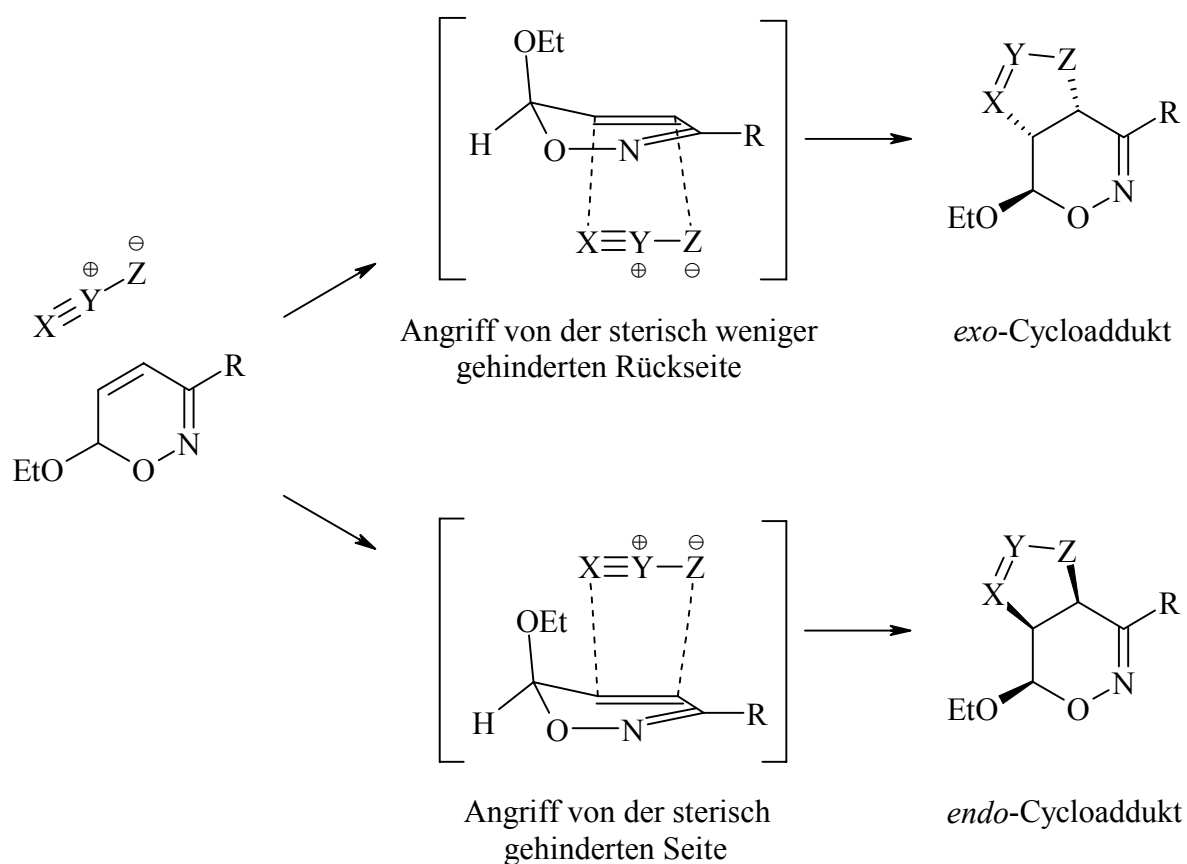


Abb. C: Regioselektive Cycloaddition eines 1,3-Dipols vom Propargyl-Allenyl-Typ mit einem 6-Ethoxy-6*H*-1,2-oxazin **D** unter Bildung des *endo*- bzw. *exo*-Cycloadduktes (*exo* und *endo* beziehen sich in dieser Arbeit auf die Stellung des Ethoxyrestes in den resultierenden Bicyclen).

Parallel zu den experimentellen Arbeiten sollte die Leistungsfähigkeit des Grenzorbitalmodells am Beispiel der 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit 6*H*-1,2-Oxazinen **D** überprüft werden. Nach den Geometrieoptimierungen durch PM3-Berechnungen und dem Ermitteln der Orbitalkoeffizienten und -energien sollte die damit vorausgesagte Regiochemie der Cycloaddukte mit den Konstitutionen der isolierten Verbindungen verglichen werden.

Die latenten Funktionalitäten der dargestellten Cycloaddukte sollten anschließend durch Hydrogenolysen freigesetzt werden, um so Vorstufen für biologisch oder pharmakologisch wirksame Substanzen zu erhalten (Abbildung D). Besonders milde Reduktionsbedingungen für 4*H*-1,2-Oxazine werden z. B. bei der Umsetzung mit Wasserstoff durch die Katalyse von Palladium-Kohle bzw. Raney-Nickel erreicht.^[20]

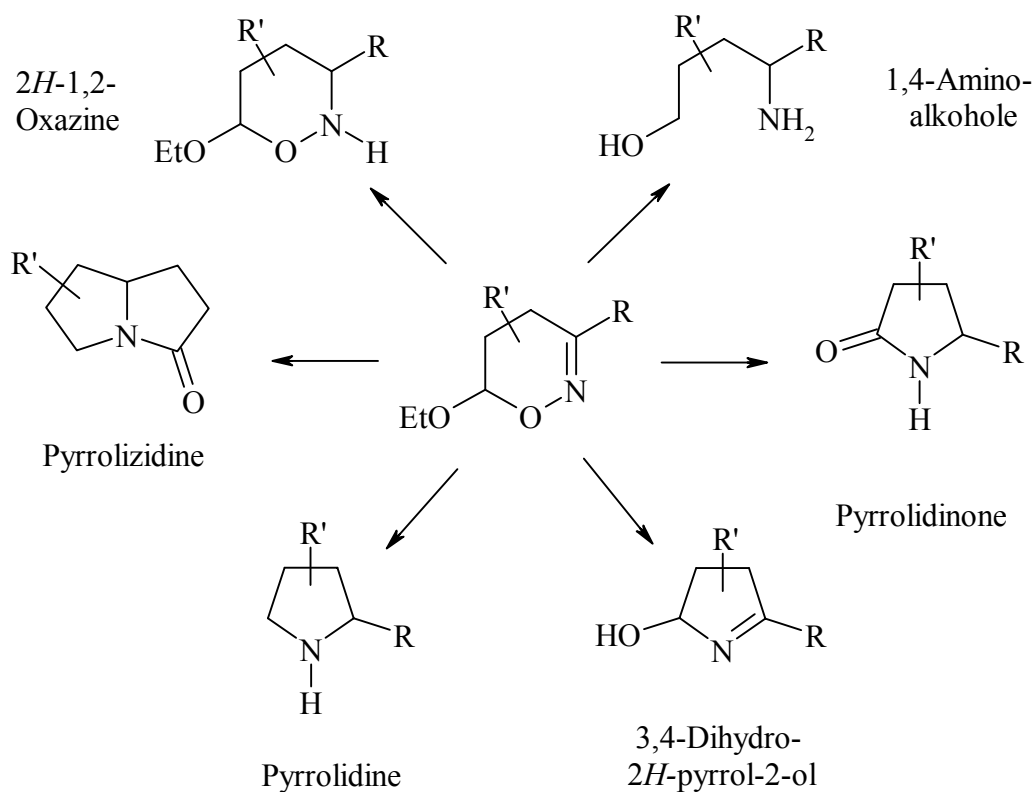
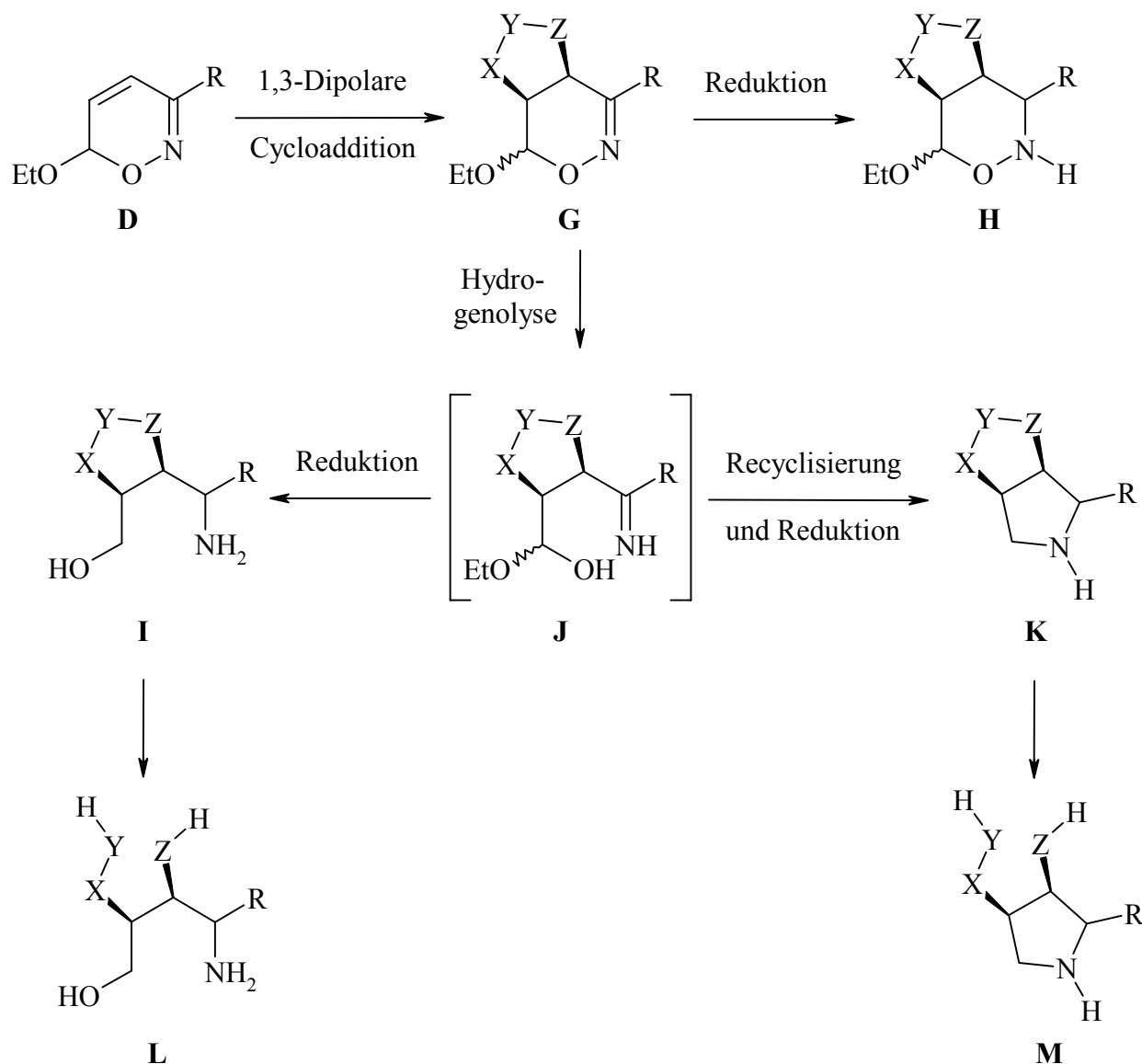
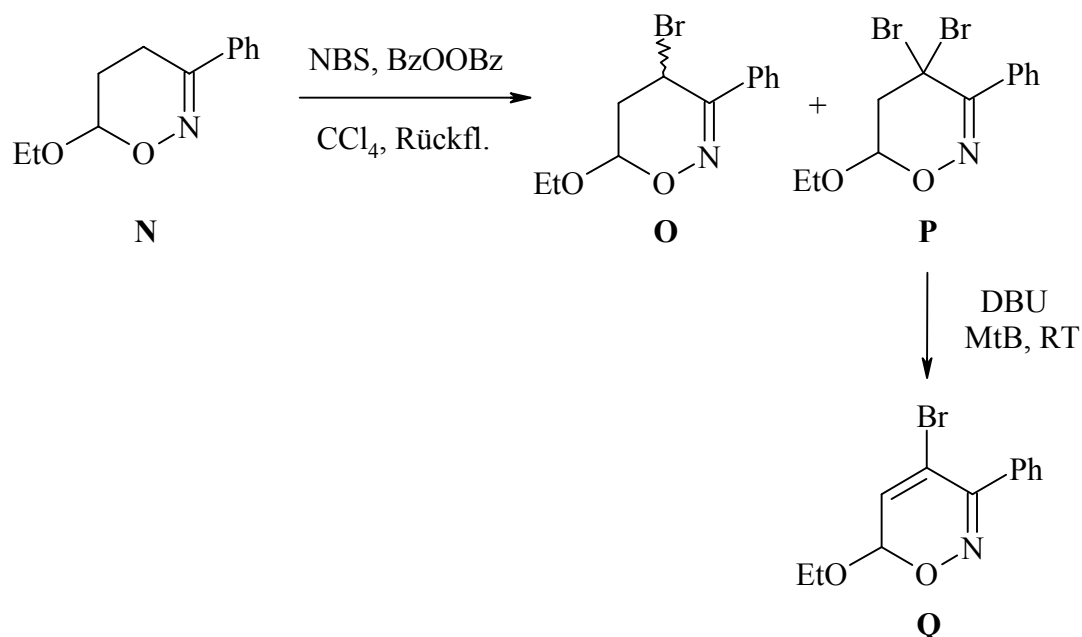


Abb. D: Literaturbekannte Folgeprodukte aus 4*H*-1,2-Oxazinen

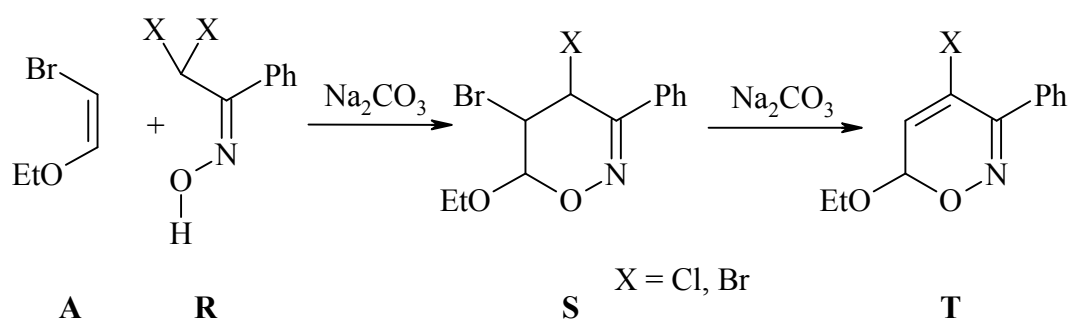
Der 1,2-Oxazinring der erhaltenen Cycloaddukte sollte sich durch die literaturbekannten Methoden in analoger Weise öffnen lassen und entsprechende Produkte ergeben (Gleichung D), wobei die Auswirkungen der verschiedenen anellierten Fünfringe auf den Reaktionsablauf zu prüfen waren. Bei Anwendung geeigneter Reduktionsbedingungen auf die Verbindungen des Typs **G** sollten Bicyclen **K** resultieren. Falls auch im Fünfringteil der Bicyclen **G** N-O-Bindungen enthalten sind, war damit zu rechnen, daß auch diese reduktiv gespalten werden. Die resultierenden cyclischen oder acyclischen Produkte wären wegen ihrer hohen Dichte an funktionellen Gruppen und der erwarteten Stereoselektivität interessante, möglicherweise biologisch aktive Verbindungen.

Gl. D: Mögliche Folgeprodukte durch Reduktion der Cycloaddukte

Ein weiteres, bislang kaum gelöstes Problem ist die Funktionalisierung der 6*H*-1,2-Oxazine **D** an der 4-Position, ohne die 5-Position zu substituieren. An ersten Beispielen, stellte Paulini bei der radikalischen Bromierung vom 6-Ethoxy-3-phenyl-4*H*-1,2-oxazin **N** neben der erwarteten monohalogenierten Verbindung **O** in geringen Anteilen das entsprechende dibromierte 4*H*-1,2-Oxazin **P** dar (Gleichung E).^[21] Durch eine baseninduzierte Dehydrohalogenierung konnte er anschließend das 4-bromierte 6*H*-1,2-Oxazin **Q** synthetisieren.

Gl. E: Radikalische Bromierung von 4*H*-1,2-Oxazinen **N**

Bei einem zweiten Syntheseweg aus unserer Arbeitsgruppe^[22] wird das Halogen bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit dem Heterodien **R** eingeführt (Gleichung F). Leider erwiesen sich diese Methoden zur Darstellung der 4-Halogen-6*H*-1,2-oxazine als wenig geeignet. Die geringen Ausbeuten an 4-halogenierten 6*H*-1,2-Oxazinen **T** verhinderten bisher die Untersuchung der aussichtsreichen Folgechemie, z. B. Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen.

Gl. F: Einführung von Halogen über dihalogenierte Oxime

Im Verlauf der Arbeiten zu 1,3-dipolaren Cycloadditionen wurde als Nebenprodukt ein 4-monochloriertes 6*H*-1,2-Oxazin gefunden. Diesem Zufallsbefund sollte nachgegangen und die Synthese von chlorierten und bromierten 6*H*-1,2-Oxazinen **T** optimiert werden. Einige Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen sollten das präparative Potential dieser Zwischenprodukte aufzeigen.

Allgemeiner Teil

1 Cycloadditionen von Nitriloxiden an 6H-1,2-Oxazine

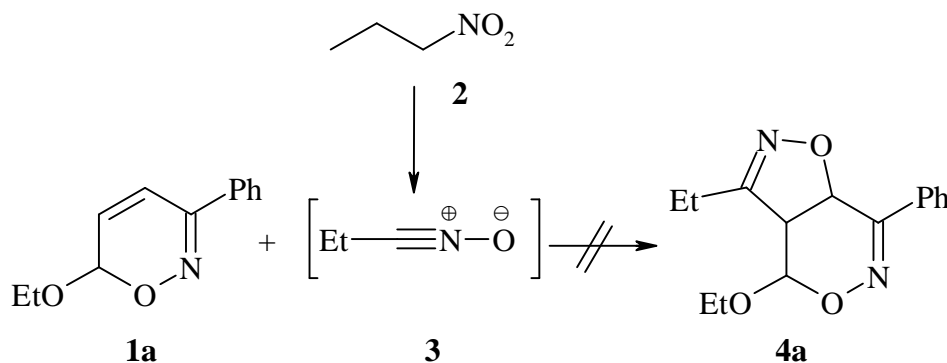
1.1 Darstellung der 3-Ethyl-4,5-dihydroisoxazolderivate

Zu Beginn der Arbeiten sollten nach literaturbekannten Methoden Isoxazolderivate aus den 6H-1,2-Oxazinen **1a-c** dargestellt werden, wofür die Cycloaddition mit Nitriloxiden geeignet schien.^[23] Das Propionitriloxid (**3**) kann *in situ* durch Dehydratisierung von Nitropropan (**2**) erzeugt werden (Gleichung 1). Zum Dehydratisieren wurden bereits die folgenden Methoden angewandt:

- nach Mukaiyama mit Phenylisocyanat und Triethylamin in Tetrahydrofuran,^[24]
- nach McMurry *et al.* mit Phosphorylchlorid und Triethylamin in Chloroform,^[25]
- nach Hassner *et al.* mit Di-*tert*-butyldicarbonat und Dimethylaminopyridin.^[26]

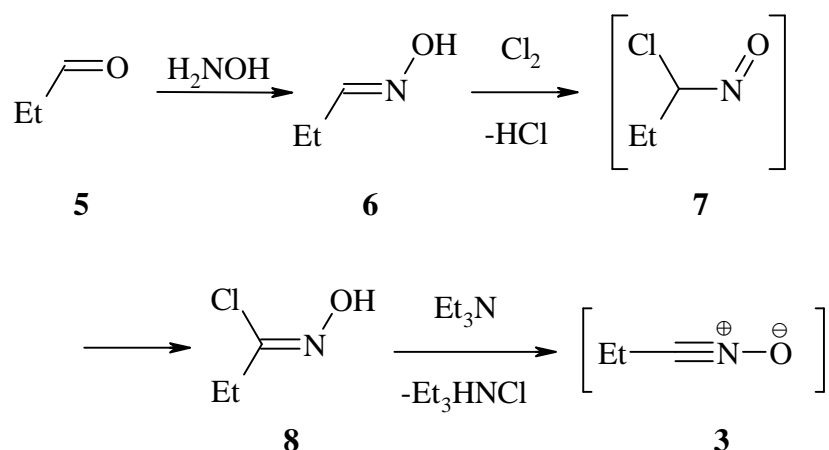
Unter verschiedenen Bedingungen konnte bei der Reaktion von **1a** mit **2** das Cycloaddukt **4a** nicht gefunden werden. Es wurde ausschließlich das Edukt **1a** reisoliert.

Gl. 1:



Ein anderer Weg zur Generierung des Propionitriloxids (**3**) ist die baseninduzierte Dehydrohalogenierung von Ethylchlorformoxim (**8**). Diese Synthesemethode wurde von Huisgen *et al.*^[27] entwickelt. Ausgehend vom Aldehyd **5** kann **3** in einer dreistufigen Sequenz dargestellt werden. In der ersten Stufe wird **5** mit Hydroxylammoniumchlorid zum Oxim **6** umgesetzt,^[28] das anschließend radikalisch zum Hydroximoylchlorid **8** chloriert wird.^[29] Durch die Dehydrohalogenierung mit Triethylamin wird das Propionitriloxid (**3**) für die Cycloaddition generiert (Gleichung 2).

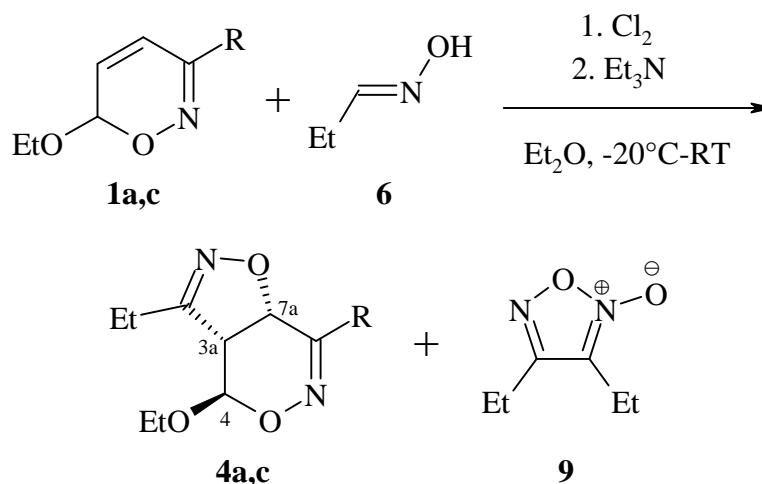
Gl. 2:



Ethylchlorformoxim (**8**) ist nicht lagerfähig, weshalb die Chlorierung und Dehydrohalogenierung in einer Eintopfreaktion bei -20 bis -30 °C durchgeführt werden mußte. Das Propanaloxim (**6**) wurde in zwölf Äquivalenten bezogen auf **1** eingesetzt. Der Fortgang der Chlorierung war aufgrund der blauen Nitrosoverbindung **7** leicht festzustellen. Die Einleitung des Chlorgases wurde beendet, als die blaue Farbe der Lösung nach Grün umgeschlagen war. Nun wurde das 6*H*-1,2-Oxazin **1** in den Ansatz gegeben und anschließend das Propionitriloxid (**3**) durch die langsame Zugabe von Triethylamin *in situ* generiert (Gleichung 3).

Die Reaktion von 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**) verlief regio- und stereoselektiv zu **4a**. Obwohl die Vorstufe des Dipols **6** in einem großen Überschuß zugegeben wurde, blieben 50 % vom Oxazin **1a** unverbraucht. Die Umsetzung von **1c** war dagegen unter diesen Bedingungen vollständig. Die Dimerisierung des Nitriloxids zum 4,5-Diethylfuroxan **9** konkurrierte mit der gewünschten Cycloaddition.^[30] Nach der Reinigung wurden die Bicyclen **4a** und **4c** in Ausbeuten von 34 % bzw. 39 % erhalten (Tabelle 1). Unter Berücksichtigung des nicht umgesetzten 6*H*-1,2-Oxazins **1a** war die Ausbeute an **4a** gut.

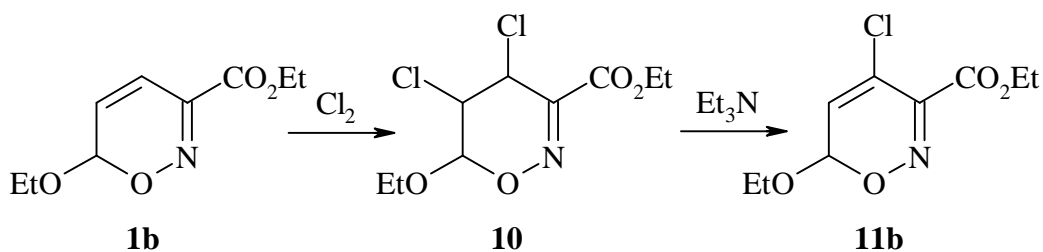
Gl. 3:

Tab. 1: Umsetzungen von **1** mit **6** zu den Cycloaddukten **4a** und **4c**

V.-Nr.	R	Zeit	Produkt	Ausbeute
1	Ph	40 h	4a	34 %
2	CF ₃	40 h	4c	39 %

Das entsprechende Cycloaddukt vom 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6*H*-1,2-oxazin (**1b**) konnte nicht dargestellt werden. In mehreren Versuchen wurde nur die chlorierte Verbindung **11b** erhalten (Gleichung 4). Durch die Sättigung des Ethers mit Chlorgas ist in der Reaktionslösung noch Chlor vorhanden, das in einer Konkurrenzreaktion schneller als der 1,3-Dipol mit dem 6*H*-1,2-Oxazin **1b** reagieren. Die Substanzklasse der halogenierten 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** wird in Kapitel 9 behandelt.

Gl. 4:



In den ¹H-NMR-Spektren der Bicyclen **4a** und **4b** liegen die Resonanzfrequenzen für das 3a-H (δ = 3.7), 4-H (δ = 5.0) und 7a-H (δ = 5.2) in den erwarteten Bereichen. Im Vergleich zu den

folgenden 3-Phenyl- und 3-Alkoxycarbonyl-4,5-dihydroisoxazolderivaten ist das Signal des 3a-H ($\delta = 4.03 - 4.18$) deutlich in den Hochfeldbereich verschoben. Die Kopplungskonstanten zwischen 3a-H und 7a-H ($J = 10.5$ Hz) bzw. 3a-H und 4-H (**4a**: $J = 5.1$ Hz, **4c**: $J = 3.8$ Hz) sind außergewöhnlich groß. **4a** und **4c** zeigen die beiden charakteristischen ABX₃-Systeme für die Ethylgruppen in Nachbarschaft chiraler Zentren. Im ¹³C-NMR ist die Resonanzfrequenz für das Acetal (C-4, $\delta = 95$) besonders charakteristisch für die Oxazine.

Die hohe Diastereoselektivität der Cycloaddition wird durch die Konformation der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** bestimmt. Eine Kristallstrukturanalyse von (6*S*)-6-(-)-Menthyl-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin^[31] zeigt einen 6*H*-1,2-Oxazinring in einer Art Briefumschlagskonformation mit pseudoaxialer Anordnung des Menthylrests am C-6. Die von C-5, C-6 und O-1 aufgespannte Ebene ist um einen Winkel von 37° gegen die durch den restlichen Oxazinring festgelegte Ebene geneigt. Unter Annahme der gleichen Konformation für die 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** kann der Ethoxyrest an C-6 eine Seite des Oxazinringes offenbar sehr effektiv abschirmen. Der Angriff des Ethylnitriloxides **3** erfolgt bevorzugt von der Gegenseite. Das *exo*-Produkt der beschriebenen Umsetzung wird somit praktisch ausschließlich gebildet. Diese hohe Selektivität bei Additionsreaktionen an 6*H*-1,2-Oxazine wurde von K. Homann,^[32] J. Angermann^[12] und M. Collas^[10] eingehend diskutiert.

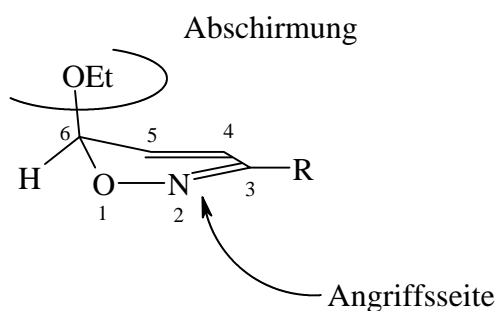


Abb. 1: Angriff von Reaktionspartnern auf 6-Ethoxy-6*H*-1,2-oxazine **1**

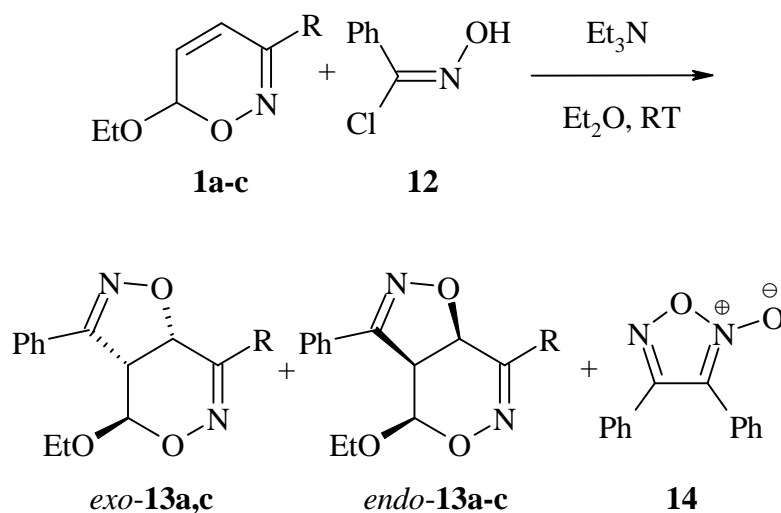
1.2 Darstellung der 3-Phenyl-4,5-dihydroisoxazolderivate

Das Phenylchlorformoxim (**12**) lässt sich im Gegensatz zum Ethylderivat **8** einfach und in sehr guten Ausbeuten isolieren.^[28] Die Umsetzungen mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** reduzieren sich damit auf die *in situ* Dehydrohalogenierung mit Triethylamin. Einer Vorschrift von Huisgen *et al.* folgend,^[27] wurde das entsprechende Oxazin zusammen mit dem Phenylchlorformoxim (**12**) in abs. Diethylether vorgelegt. Eine etherische Triethylaminlösung wurde langsam in die Lösung gegeben, um das Benzonitriloxid freizusetzen. Die vollständige Umsetzung der 6*H*-

1,2-Oxazine **1a-c** konnte durch Verwendung von drei Äquivalenten Phenylchlorformoxim (**12**) erreicht werden.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der in Gleichung 5 vorgestellten Cycloadditionen aufgelistet. Die Cycloaddukte **13a** und **13c** konnten in Ausbeuten von 82 % bzw. 60 % isoliert werden. Die Reaktion mit dem 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6*H*-1,2-oxazin (**1b**) führte zu einem Produktgemisch, das nicht getrennt werden konnte, aber eine teilweise Charakterisierung der Verbindung *endo*-**13b** im Rohprodukt erlaubte. *Exo*-**13b** konnte nicht identifiziert werden. Die Cycloadditionen konkurrierten erneut mit der Dimerisierung des Benzonitriloxides zum 4,5-Diphenylfuroxan (**14**).^[30] In allen Fällen erfolgte die Cycloaddition regioselektiv.

Gl. 5:



Tab. 2: Umsetzungen von **1** mit Benzonitriloxid zu den Cycloaddukten *exo*- und *endo*-**13**

V.-Nr.	R	Zeit	Produkt	Ausbeute <i>exo</i> - 13	<i>exo</i> : <i>endo</i>
3	Ph	30 h	13a	82 %	90:10
4	CO_2Et	6 d	13b	- ^[a]	-
5	CF_3	40 h	13c	60 %	98:2

^[a] *endo*-**13b** nur im Rohprodukt nachgewiesen.

Mit einer Kristallstrukturanalyse wurde die Konstitution und relative Konfiguration von *exo*-4-Ethoxy-4,7a-dihydro-3,7-diphenyl-3a*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-**13a**) aufgeklärt.^[33] Der Oxazinring (Abbildung 2) hat die Struktur eines Halbsessels. Das C-4-Kohlenstoffatom ist aus der Ebene gefaltet und ermöglicht dem Ethoxyrest eine äquatoriale Stellung. Der nahezu

planare Isoxazolring steht *trans* zur Ethoxygruppe. Im bicyclischen System verringert sich der Torsionswinkel zwischen 7a-H, C-7a, C-3a und 3a-H auf 20.0°. 3a-H und 4-H stehen axial mit einem Torsionswinkel von 169.3°.

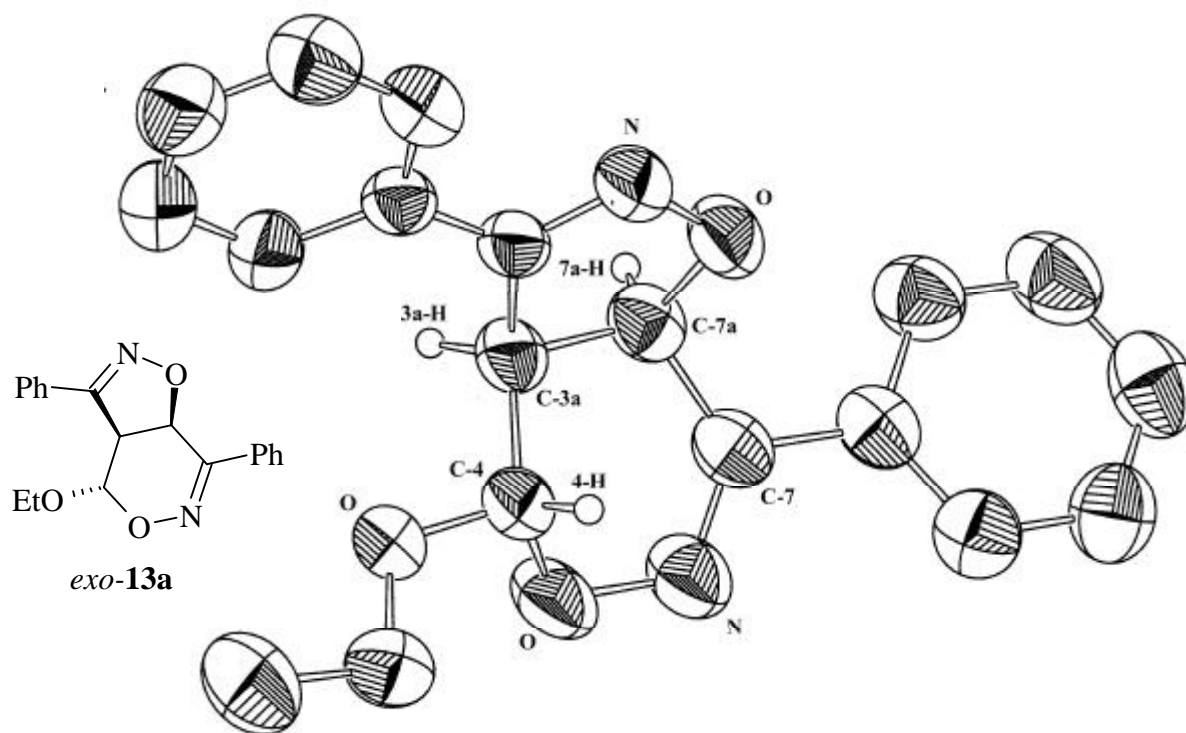


Abb. 2: Kristallstrukturanalyse von *exo*-4-Ethoxy-4,7a-dihydro-3,7-diphenyl-3a*H*-1,5-dioxo-2,6-diazainden (*exo*-**13a**) (Das Produkt ist racemisch; in den anderen Formeln wird das Enantiomer abgebildet).

2D-NMR-Methoden (ROESY, NOESY) sind im Einklang mit den Ergebnissen der Röntgenstrukturanalyse. Die wichtigsten beobachteten NOE's zur Aufklärung der Konfiguration sind in Abbildung 3 eingezeichnet. Ein Kern-Overhauser-Effekt zwischen der Methylengruppe der Ethoxygruppe und 3a-H ist nur schwach ausgeprägt.

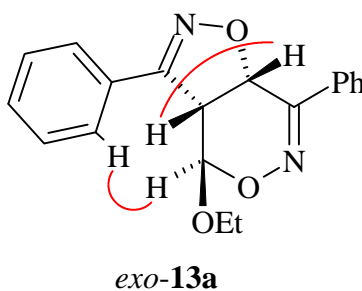


Abb. 3: Beobachtete NOE's in den NMR-Spektren von Verbindung *exo*-**13a**

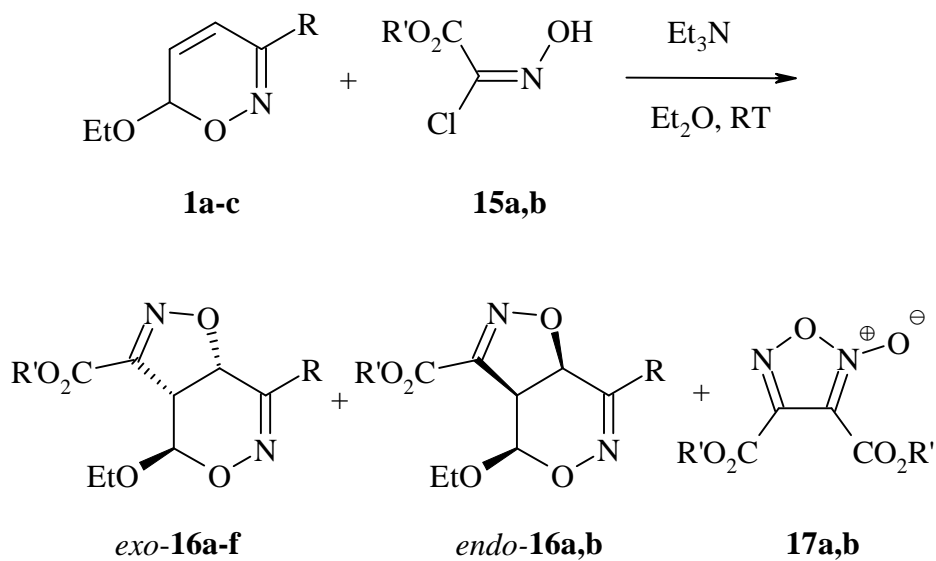
Die Resonanzfrequenzen und Kopplungskonstanten von *exo*-**13a** und *exo*-**13c** liegen in dem Bereich der bei den Verbindungen **4a** und **4c** beobachteten Daten. Die Verbindungen *endo*-**13a-c** unterscheiden sich signifikant von ihren Konfigurationsisomeren durch die kleineren Kopplungskonstanten zwischen 3a-H und 4-H (**13a**: $J = 1.4$ Hz gegenüber 5.4 Hz, **13c**: $J = 1.1$ Hz statt 4.4 Hz). Die Wasserstoffatome der Methylengruppe im Ethoxyrest sind in den Verbindung *endo*-**13a** und *endo*-**13c** wesentlich stärker abgeschirmt ($\Delta\delta \approx 0.7$) als in den entsprechenden *exo*-Konfigurationsisomeren, wohingegen die Unterschiede der restlichen Protonen gerade bei den Phenylderivaten *exo*- und *endo*-**13a** ($\Delta\delta < 0.15$) sehr gering sind. Dies ist ein Hinweis, daß die Wasserstoffatome der Methylengruppen in den Bereich des Anisotropiekegels vom Phenylsubstituenten an C-3 liegen. Diese Anordnung ist nur bei den *endo*-Konfigurationsisomeren möglich.

1.3 Darstellung der 3-Alkoxycarbonyl-4,5-dihydroisoxazolderivate

Nach den erfolgreichen Umsetzungen der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** mit einem Alkyl- und einem Arylnitriloxid sollte abschließend ein Nitriloxid mit einer Carbonylfunktion eingesetzt werden. Dabei wurde der von Kozikowski *et al.* beschriebene direkte und einfache Zugang aus Glycinester, Salzsäure und Natriumnitrit^[34] zu Alkoxycarbonylchlorformoximen (**15**)^[35] ausgewählt.

Die Cycloadditionen wurden analog den Umsetzungen mit dem Benzonitriloxid durch *in situ* Erzeugung des 1,3-Dipols aus drei Äquivalenten von **15** durchgeführt. Die Ausbeuten der Produkte *exo*-**16a-f** waren mäßig, doch konnten die Verbindungen diastereoisomerenrein isoliert werden. Bei den Phenylderivaten wurden zusätzlich die *endo*-Konfigurationsisomere *endo*-**16a** und *endo*-**16b** erhalten. In Versuch 6 wurde weiterhin die Verbindung **18** in geringen Mengen erhalten (Tabelle 3). Weitere Regioisomere wurden nicht nachgewiesen. Das Furoxan **17** trat in allen Reaktionen als Dimer des eingesetzten Nitriloxides auf.^[30] *Exo*-**16a** konnte mit etwas besseren Ausbeuten isoliert werden, wenn die Umsetzung statt bei Zimmertemperatur (Versuch 6) unter Rückfluß durchgeführt wurde (Versuch 7).

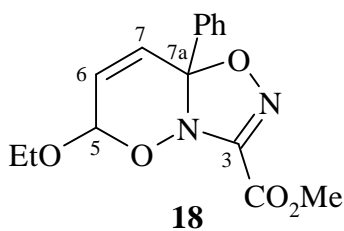
Gl. 6:



Tab. 3: Umsetzungen von **1** mit Alkoxy-carbonyl-substituierten Nitriloxiden zu den Cycloaddukten **16**

V.-Nr.	R	R'	Zeit	Produkt	Ausbeute <i>exo-16</i>	<i>exo-16</i> : <i>endo-16</i>
6	Ph	Me	48 h	16a	45 % (3 % 18)	95:5
7	Ph	Me	5 d	16a	50 % ^[a]	-
8	Ph	Et	5 h	16b	31 %	90:10
9	CO ₂ Et	Me	67 h	16c	- ^[b]	-
10	CO ₂ Et	Et	21 h	16d	29 %	-
11	CF ₃	Me	40 h	16e	24 % ^[c]	-
12	CF ₃	Et	5 h	16f	31 %	-

^[a] Umsetzung wurde unter Rückfluß durchgeführt. - ^[b] Nur als Rohprodukt nachgewiesen. - ^[c] Ausbeute in stark verunreinigter Fraktion.



Die Ursache für die mäßigen Ausbeuten dürfte auf hohe Verluste bei der Reinigung zurückzuführen sein, denn die Spektren der Rohprodukte zeigten quantitative Umsetzungen mit hohen Diastereoselektivitäten. Für die säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel, Aluminiumoxid (neutral und basisch) oder C18 als Adsorbens eingesetzt, teilweise in Verbindung mit 1 % Triethylamin im Eluat. In der Regel konnten die Produkte bei der Verwendung relativ großer Mengen an Kieselgel oder Aluminiumoxid nicht mehr eluiert werden. Für eine Reinigung durch Umkristallisieren wurden keine geeigneten Lösungsmittelgemische gefunden. Letztendlich wurde zur Reinigung der Produkte wenig Kieselgel (0.040-0.063 mm Korngröße) eingesetzt und die Chromatographie wurde mit 1-2 bar Druck durchgeführt. Die isolierten Produkte sind thermisch relativ stabil und können über Monate bei Zimmertemperatur gelagert werden.

Die Konfiguration der Verbindungen *exo*-**16a-e** wurde aufgrund der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der ^1H -NMR-Spektren im Vergleich mit den bisherigen Isoxazolinderivaten festgelegt. Die einzigen deutlichen Abweichungen sind die ins Tieffeld verschobenen Signale für 4-H ($\delta = 5.55\text{-}5.71$) und deren vicinale Kopplungskonstante zum 3a-H ($J = 2.0\text{ Hz}$).

Bisher wurden nur Produkte vorgestellt, bei denen der Fünfring an die C-C-Doppelbindung des 6*H*-1,2-Oxazins angelagert wird. Denkbar sind aber auch Additionen an die C-N-Doppelbindung. Ein solches Produkt wurde mit Verbindung **18** in Versuch 6 isoliert. Mit einer geringen Ausbeute von 3 % war dieses Isomer auch in dieser Umsetzung nur ein Nebenprodukt. Ob zu **18** analoge Cycloaddukte auch in den anderen Umsetzungen gebildet wurden, kann nicht ausgeschlossen werden; sie konnten jedoch weder isoliert noch in den Rohprodukten nachgewiesen werden. In der Verbindung **18** beweisen die chemischen Verschiebungen für 4-H ($\delta = 6.17$), 5-H ($\delta = 6.11$), C-4 (d, $\delta = 126.3$) und C-5 (d, $\delta = 124.8$) und die dazu gehörigen Kopplungen im ^1H -NMR-Spektrum, daß die C-C-Doppelbindung weiterhin vorhanden ist. Dagegen wurde das sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatom C-3 (s, $\delta = 154.1$) zu einem quartären, sp^3 -hybridisierten Zentrum (s, $\delta = 95.8$). Für das Cycloaddukt **18** wurde die angegebene Regiochemie postuliert, da sie bei den 2D-NMR-spektroskopischen Untersuchungen (HMBC, NOESY) die fehlenden Kreuzpeaks zu C-3 und dem Methylester erklären. Aufgrund der Distanzen über die Bindungen und durch den Raum dürfen diese bei der angegebenen Struktur **18** nur schwach ausfallen.

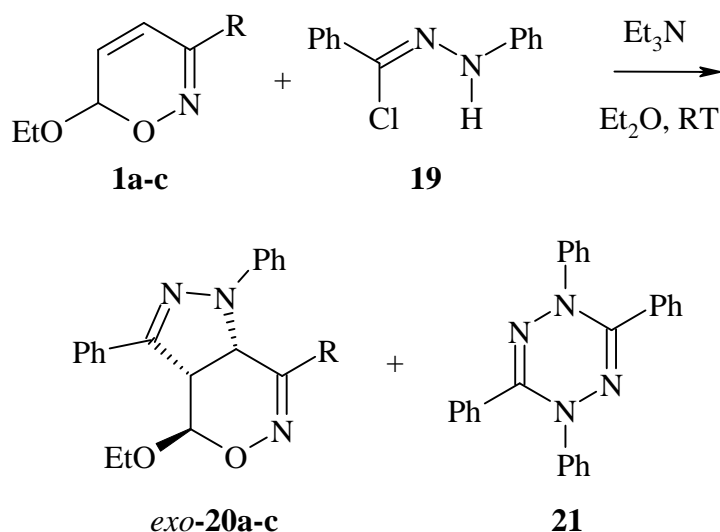
2 Cycloadditionen von Nitrilimininen mit 6*H*-1,2-Oxazinen

2.1 Darstellung der 1,3-Diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolderivate

Nitrilimine können nach Huisgen *et al.* durch baseninduzierte Dehydrohalogenierung von Hydrazonoylchloriden *in situ* generiert werden.^[16] Setzt man die 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** als Dipolarophile in den Cycloadditionen mit Diphenylhydrazonoylchlorid (**19**)^[36] zu *exo*-**20a-c** um, so erhält man die in Tabelle 4 zusammengestellten Ergebnisse. Zusätzlich wurde durch den Überschuß an **19** das literaturbekannte Tetraphenyltetrazin (**21**)^[37] als Nebenprodukt isoliert (Gleichung 7).

Das in sehr guter Ausbeute isolierte diastereomerenreine Produkt *exo*-**20a** zeigt wiederum, daß die Cycloaddition von Nitrilyliden mit hoher Regio- und Stereoselektivität verläuft. Die schlechte Ausbeute der Verbindung *exo*-**20b** und *exo*-**20c** kann nicht plausibel geklärt werden, ist jedoch vermutlich auf hohe Verluste bei der Reinigung zurückzuführen.

Gl. 7:



Tab. 4: Umsetzungen von **1** mit Diphenylnitrilimin zu den Cycloaddukten **20**

V.-Nr.	R	Zeit	Produkt	Ausbeute
13	Ph	2 d	<i>exo</i> - 20a	81 %
14	CO ₂ Et	2 d	<i>exo</i> - 20b	16 %
15	CF ₃	2 d	<i>exo</i> - 20c	10 %

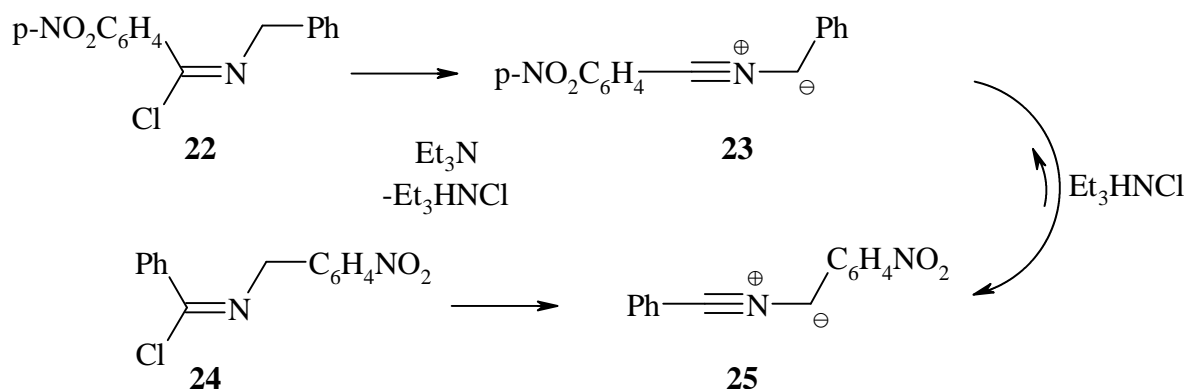
Durch einen Vergleich mit den Resonanzfrequenzen von *exo*-**13a** und *exo*-**13c** sowie *endo*-**13a-c** konnten die Konfigurationen der Verbindungen **20a** und **20c** gesichert werden. Die Diskussion charakteristischer Signale der Spektren erfolgt in Kapitel 4.1.

3 Cycloadditionen von Nitrilyliden an 6*H*-1,2-Oxazinen

3.1 Darstellung der 1,3-Diaryl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrolderivate

Mit einem Nitrilylid sollten die 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Nitriliumbetainen abgeschlossen werden. Beispielhaft wurde das von Huisgen *et al.* gut erforschte Benzonitril(4-nitrobenzylid) (**25**)^[27, 38] eingesetzt, das wiederum *in situ* durch baseninduzierte Dehydrohalogenierung von *N*-(*p*-Nitrobenzyl)benzimidoylchlorid (**24**) erzeugt werden kann. Huisgen *et al.*^[38] konnten zeigen, daß die beiden Nitrilylide **23** und **25**, die durch Dehydrohalogenierung aus den isomeren Vorläufern **22** und **24** gebildet werden, unter basischen Bedingungen im Gleichgewicht stehen (Gleichung 8). Das Verhältnis der beiden tautomeren 1,3-Dipole **23** und **25** liegt bei etwa 1:50, so daß bei den Reaktionen von **25** die Beteiligung des isomeren 1,3-Dipols **23** praktisch auszuschließen ist.

Gl. 8:

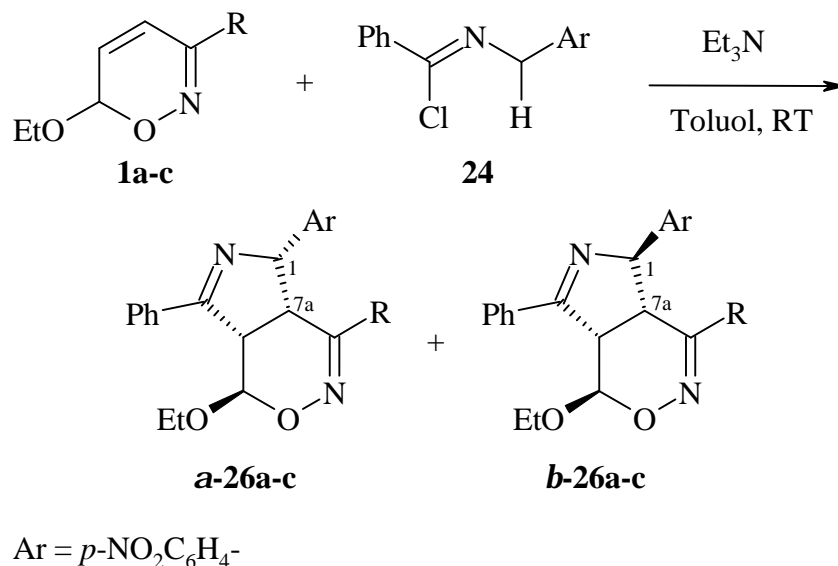


Bei den Umsetzungen wurde das jeweilige 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** mit 3 Äquivalenten Hydroxamsäurechlorid **24** in Toluol vorgelegt. Durch die langsame Zugabe einer Triethylaminlösung in Toluol wurde das Nitrilylid **25** *in situ* aus **24** freigesetzt.

Die Cycloaddukte **26** konnten so in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden (Gleichung 9, Tabelle 5). Die Diastereoisomere **a-26a-c** und **b-26a-c**, die getrennt und rein isoliert wurden, unterscheiden sich in der relativen Konfiguration an C-1. Die Bindungsknüpfungen zu **a-26a-c**

und **b-26a-c** erfolgten regio- und diastereoselektiv bezüglich der 6-Alkoxygruppe in **1a-c**. Es konnten nur *exo*-Produkte nachgewiesen werden. Die Diastereoisomere **a-26a** und **α -26b** waren gegenüber den **b**-Isomeren angereichert, wohingegen **a-26c** und **b-26c** in gleichen Anteilen isoliert wurden.

Gl. 9:



Tab. 5: Ausbeuten der Umsetzungen von **1** mit Benzonitril(4-nitrobenzylid) (**25**) zu den Cycloaddukten **a-26a-c** und **b-26a-c**

V.-Nr.	R	Zeit	Produkt	Ausbeute ($\alpha:\beta$)
16	Ph	70 h	a,b-26a	77 % (4:3)
17	CO_2Et	72 h	a,b-26b	98 % (3:1)
18	CF_3	72 h	a,b-26c	33 % (1:1)

Die Konstitution der Bicyclen wurde durch ^1H -NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Die Resonanzfrequenzen der Verbindung **a-26a** im Vergleich zu anderen Cycloaddukten werden im Kapitel 3.2 eingehend diskutiert. Bei den Phenylderivaten **a-26a** und **b-26a** konnte mit Hilfe von 2D-NMR-Methoden (COSY, NOESY) die relative Konfiguration der Stereozentren geklärt werden. Die wichtigsten beobachteten NOE's sind für die Aufklärung der Konfiguration in der Abbildung 4 aufgezeigt. Kern-Overhauser-Effekte zwischen vicinalen Protonen wurden der besseren Übersichtlichkeit wegen nicht eingezeichnet.

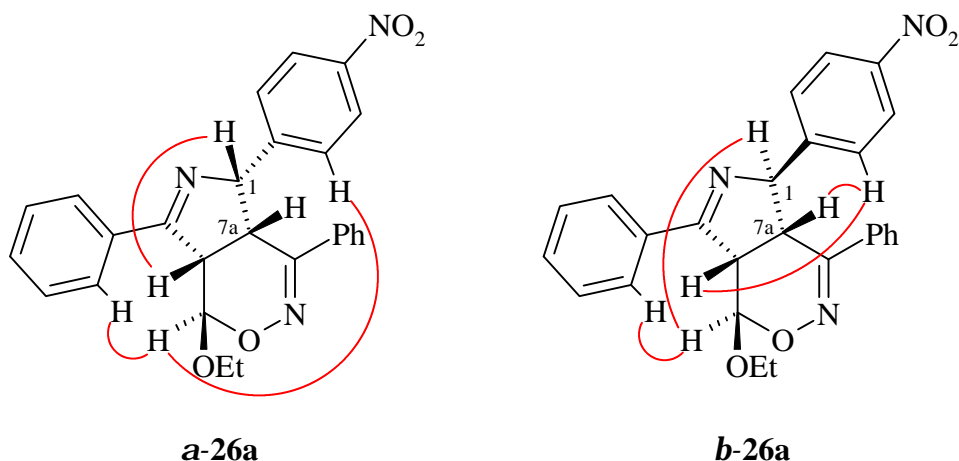
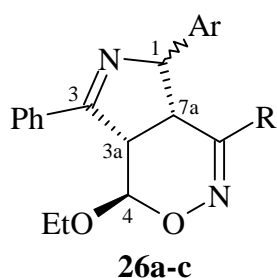


Abb. 4: Beobachtete NOE's der Verbindungen **a-26a** und **b-26a**

Die Konfigurationsänderung an C-1 führt zu deutlichen Unterschieden bei den Resonanzfrequenzen (Tabelle 6) für 1-H und besonders 7a-H. Beide Protonen sind in den Verbindungen **b-26a-c** weiter ins hohe Feld verschoben als in den Strukturen **a-26a-c**.

Tab. 6: Resonanzfrequenzen von **a-26a-c** und **b-26-c**



Atom	a-26a-c	b-26a-c
1-H	5.99 – 5.91	5.47 – 5.30
3a-H	4.16 – 4.12	4.19 – 4.05
4-H	5.31 – 5.26	5.38 – 5.22
7a-H	4.31 – 3.80	3.59 – 3.29

In den Strukturen **b-26a-c** befindet sich 7a-H im Anisotropiekegel des Nitrophenylrestes, während 1-H vom Ringstrom des Phenylrestes an C-7 abgeschirmt wird. Beides ist in den Verbindungen **a-26a-c** nicht möglich, da dort die Arylreste und die Wasserstoffatome auf unterschiedlichen Seiten des Gerüsts stehen. Die großen Kopplungskonstanten zwischen 1-H und 7a-H ($J_{1-H/7a-H} = 9.5 - 9.9$ Hz) in den Verbindungen **a-26a-c** lassen eine nahezu parallele

Stellung der C-H-Bindungen vermuten, wohingegen die entsprechenden Kopplungskonstanten in den Verbindungen **b-26a-c** viel kleiner ausfallen ($J_{1\text{-H}/7\text{a-H}} = 4.8 - 6.6 \text{ Hz}$). Bei den Verbindungen **b-26a** und **b-26c** tritt eine long-range Kopplung zwischen 1-H und 3a-H auf ($J = 2.0 \text{ Hz}$ und 1.8 Hz). Sie werden bei den α -Isomeren nicht beobachtet. Entscheidend sind vermutlich die Homoallylkopplungen, denn W- bzw. M-Kopplungen hätten im Rahmen dieser Arbeit auch bei anderen Verbindungen auftreten müssen. Können beide Konfigurationsisomere verglichen werden, so fallen bei den Homoallylkopplungen die *trans*-Kopplungen wegen der intensiveren Spin-Spin-Wechselwirkungen größer aus als die entsprechende *cis*-Kopplungen.^[39] Die Kopplungen bei den α -Isomeren sollten somit kleiner ausfallen und sind in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nicht mehr zu erkennen.

Die leicht bevorzugte Bildung der Verbindungen **a-26a** und **a-26b** gegenüber den **b**-Isomeren könnte auf sekundäre Wechselwirkungen im Übergangszustand der Cycloaddition zurückzuführen sein, die die räumliche Nähe der 4-Nitrophenylgruppe zum Substituenten an C-3 energetisch begünstigt, wodurch die **a**-Isomere entstehen (Abbildung 5). Das 1:1-Gemisch von **a-26c** und **b-26c** in Versuch 18 ist ein Indiz dafür, daß die Trifluormethylgruppe wegen der fehlenden π -Orbitale diese Wechselwirkungen nicht ausbilden kann.

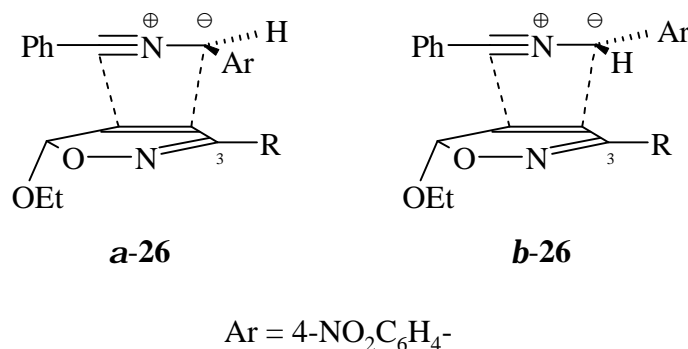
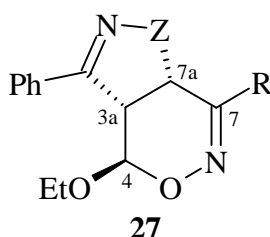


Abb 5: Zu den Verbindungen **a-26** und **b-26** führende Übergangszustände

Die signifikant längeren Reaktionszeiten sind ein Hinweis auf die geringere Reaktivität der Nitrilylide gegenüber den Nitriloxiden bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen.^[40] Zusätzlich ist die Dehydrohalogenierung von **24** zum Benzonitrilo-*p*-nitrophenylmethanid (**25**) in Gegenwart von Triethylammoniumchlorid reversibel, so daß der 1,3-Dipol nur in einer geringen stationären Konzentration auftritt.^[27, 38]

3.2 Diskussion der Konfigurationen der Nitriliumbetain-Addukte anhand der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten

Die Cycloaddukte der allgemeinen Struktur **27** aus den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** und verschiedenen Nitriliumbetainen erlauben einen Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten. Die Werte in Tabelle 7 zeigen erwartungsgemäß bei allen Verbindungen vom Typ **27** für C-3a und 3a-H chemische Verschiebungen in einem relativ engen Bereich, während in Tabelle 8 die Werte für C-7a und 7a-H mit steigender Elektronegativität von Z naturgemäß immer weiter in den Tieffeldbereich verschoben werden.^[41]



Tab. 7: Chemische Verschiebungen von C-3a und 3a-H (δ -Werte) in den Strukturen **27**

Z/R	CHAr/Ph		NPh/Ph	O/Ph	CHAr/CF ₃		NPh/CF ₃	O/CF ₃
	<i>a</i> -Form	<i>b</i> -Form			<i>a</i> -Form	<i>b</i> -Form		
C-3a	54.4	54.7	52.2	50.2	55.6	53.1	49.4	49.6
3a-H	4.14	4.16	4.20	4.12	4.16	4.19	4.35	4.18

Tab. 8: Chemische Verschiebungen von C-7a und 7a-H (δ -Werte) in Strukturen **27**

Z/R	CHAr/Ph		NPh/Ph	O/Ph	CHAr/CF ₃		NPh/CF ₃	O/CF ₃
	<i>a</i> -Form	<i>b</i> -Form			<i>a</i> -Form	<i>b</i> -Form		
C-7a	36.9	42.5	57.3	71.3	35.5	39.5	52.4	67.7
7a-H	4.27	3.59	5.02	5.44	3.80	3.29	5.00	5.07

In Tabelle 9 sind für die gleichen Produkte vom Typ **27** die Kopplungskonstanten aufgelistet. Die verschiedenen Strukturelemente Z haben nur einen geringen Einfluß auf die Kopplungskonstante zwischen den Brückenkopfprotonen 3a-H und 7a-H, die etwa 10-11 Hz beträgt. Die verknüpfende C_{3a}-C_{7a}-Bindung und die entsprechenden Diederwinkel sind durch die Starrheit der beiden Ringe sehr ähnlich. Viel stärker ist der Einfluß von Z auf die

beweglichere Bindung zwischen C-3a und C-4. Wird mit Z ein Arylsubstituent eingeführt, ergeben sich sterische Hinderungen mit dem Phenylsubstituenten an C-7. Der Bicyclus versucht diesem Zwang auszuweichen. In Folge der Konformationsänderung verringert sich der Diederwinkel zwischen 3a-H, C-3a, C-4 und 4-H. Meßbarer Beweis sind die kleineren Kopplungskonstanten zwischen 3a-H und 4-H.

Tab. 9: Kopplungskonstanten zwischen 3a-H und 4-H bzw. 7a-H in Struktur **27**

Z/R	CHAr/Ph		NPh/Ph	O/Ph	CHAr/CF ₃		NPh/CF ₃	O/CF ₃
	<i>a</i> -Form	<i>b</i> -Form			<i>a</i> -Form	<i>b</i> -Form		
$J_{3a-H/4-H}$	-	1.4 Hz	2.2 Hz	5.4 Hz	-	2.3 Hz	3.0 Hz	4.4 Hz
$J_{3a-H/7a-H}$	9.9 Hz	9.7 Hz	11.2 Hz	10.4 Hz	9.9 Hz	9.7 Hz	11.0 Hz	10.4 Hz

Allen Verbindungen muß folglich die gleiche Konfiguration an den Positionen 3a, 4 und 7a zugrunde liegen. Eine Konfigurationsänderung hätte deutliche Auswirkungen auf die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten, wie dies zum Beispiel an den Verbindungen *exo*-/*endo*-**13a** und **13c** (Kapitel 1.2) festgestellt wurde.

4 Cycloaddition von Diazoalkanen an 6*H*-1,2-Oxazinen

4.1 Darstellung der 4,5-Dihydro-1*H*-pyrazolderivate

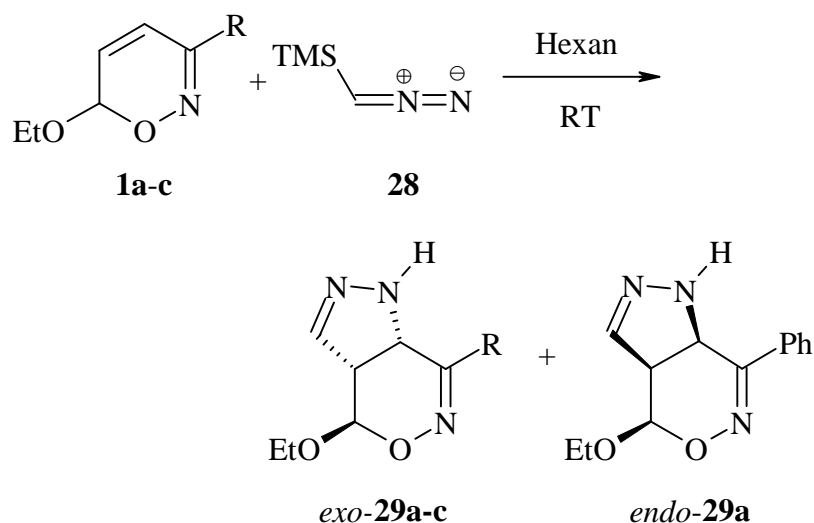
In den vorangegangenen Kapiteln wurde die Darstellung verschiedener Cycloaddukte mit Nitriliumbetainen und den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** gezeigt. Nun sollen die möglichen 1,3-Dipole um die Diazoniumbetaine erweitert werden. Als 1,3-Dipol wurde zunächst Trimethylsilyldiazomethan (**28**) eingesetzt. Im Vergleich zu anderen Diazoverbindungen ist es nicht explosiv, thermisch stabil sowie weniger toxisch und allergen.^[42] Die Silylgruppe bietet darüber hinaus die Möglichkeit der Substitution durch Elektrophile.

Trimethylsilyldiazomethan (**28**) wird kommerziell als 2M Lösung in Hexan angeboten. Die Umsetzungen mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** konnten direkt in dieser Lösung durchgeführt

werden. Es wurde unter Lichtausschluß gearbeitet, um den photochemischen Zerfall des Trimethylsilyldiazomethans (**28**) zu verhindern.

Die Cycloaddukte mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** wurden mit sehr guten (*exo*-**29b**) bis mäßigen Ausbeuten (*exo*-**29a** und *exo*-**29c**) erhalten. Die Verbindungen *exo*-**29a-c** wurden in diesen Versuchen diastereoisomerenrein isoliert. Bei der Umsetzung von **28** mit dem phenylsubstituierten 6*H*-1,2-Oxazin **1a** trat die Verbindung *endo*-**29a** als Nebenprodukt auf. Das Verhältnis von *exo*-**29a** zu *endo*-**29a** im Rohprodukt betrug 10:1.

Gl. 10:

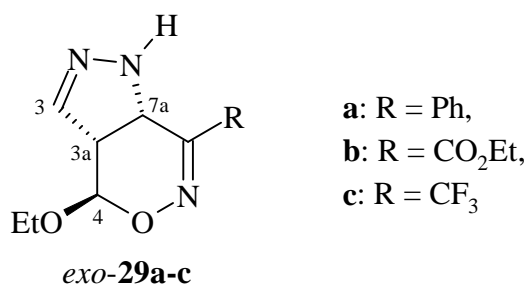


Tab. 10: Umsetzungen von **1a-c** mit Trimethylsilyldiazomethan (**28**) zu *exo*-**29a-c**

V.-Nr.	R	Zeit	Produkt	Ausbeute
19	Ph	8 d	<i>exo</i> - 29a	50 % ^[a]
20	CO ₂ Et	6 d	<i>exo</i> - 29b	91 %
21	CF ₃	5 d	<i>exo</i> - 29c	30 %

^[a] *exo*-/*endo*-**29a** 10:1 im Rohprodukt, Verbindung *endo*-**29a** wurde nicht rein isoliert.

Die Konstitutionen der Verbindungen *exo*-**29a-c** ließen sich mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie aufklären. Drei Dubletts (3-H, 4-H und 7a-H) und ein ddd-Signal (3a-H) im ¹H-NMR-Spektrum legen das „sternförmige“ System für die Protonen im Bicyclus fest. Die Zuordnung der Dubletts zu 3-H, 4-H und 7a-H (Tabelle 38, Kapitel 14.1) wurden durch die ¹H/¹⁵N-HMBC-Korrelation bei *exo*-**29a** bestätigt.



Die chemischen Verschiebungen für C-3 ($\delta \approx 142$), C-4 ($\delta \approx 95$) und C-7a ($\delta \approx 51$) sind charakteristisch für die entsprechenden Gruppierungen. Die Resonanzfrequenzen für 3a-H bzw. C-3a liegen bei $\delta \approx 3.5$ im ^1H -NMR bzw. $\delta \approx 48$ im ^{13}C -NMR. In der Verbindung *exo*-29a wirkt sich der Ringstrom vom Phenylsubstituenten auf die benachbarten Protonen aus. Im Vergleich zu *exo*-29b und *exo*-29c ist in der Verbindung *exo*-29a das Signal für 7a-H in den Tieffeldbereich ($\delta = 4.71$ gegenüber $\delta = 4.38$ und $\delta = 4.29$) und das Signal für 1-H in den Hochfeldbereich ($\delta = 5.68$ gegenüber $\delta = 6.08$ und $\delta = 6.29$) verschoben. 1-H ist demnach über und 7a-H neben dem aromatischen Ring positioniert.

Die relative Konfiguration von *exo*-29a konnte mit Hilfe von Messungen des Kern-Overhauser-Effektes (NOE) bestimmt werden (Abbildung 6). Die Kreuzpeaks der zweidimensionalen NOESY-Spektroskopie charakterisieren die Stellungen der Protonen an den Positionen 3, 3a und 4 eindeutig. 3a-H und 7a-H stehen *cis* zueinander, da der Bicyclus *exo*-29a durch eine konzertierte 1,3-dipolare Cycloaddition gebildet wird (Abbildung 6). Die ähnlichen Kopplungskonstanten belegen eine gleiche Konfiguration der Verbindungen *exo*-29b und *exo*-29c.

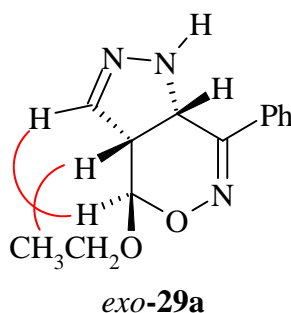
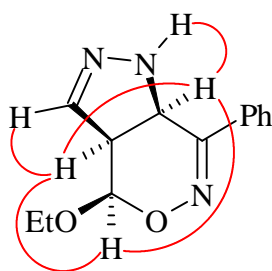


Abb. 6: Beobachtete NOE's der Verbindung *exo*-29a

Im Versuch 19 wurde neben *exo*-29a eine weitere Verbindung isoliert. Da die Resonanzfrequenzen dieser beiden Verbindungen nur wenig voneinander abweichen, kann von der gleichen Konstitution ausgegangen werden. Die Konfiguration wurde durch 2D-NMR-Spektroskopie (NOESY) aufgeklärt und belegt. Der Verbindung wurde die Struktur *endo*-29a

zugeordnet. Die entscheidenden Kern-Overhauser-Effekte (NOE) sind in Abbildung 7 dargestellt.

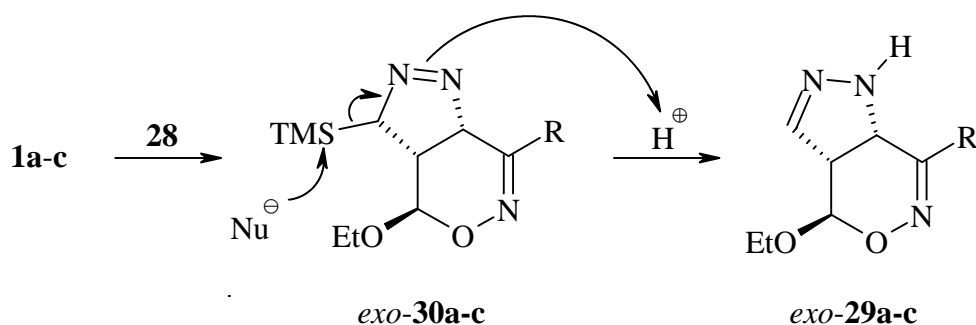


endo-29a

Abb. 7: Beobachtete NOE's der Verbindung *endo-29a*

Die Reaktionen der 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** mit **28** zu den isolierten desilylierten Cycloaddukten *exo-29a-c* müssen in mehreren Teilschritten formuliert werden (Gleichung 11).

Gl. 11:

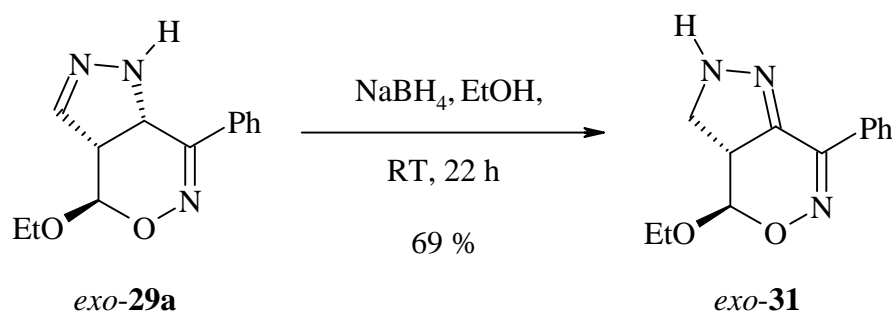


Die Diazoverbindung **28** reagiert in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** zu den Primäraddukten *exo-30a-c*. Im Folgeschritt wird der Trimethylsilylsubstituent in den entstandenen Δ^1 -Pyrazolinderivaten *exo-30a-c* durch ein Proton substituiert. Gewöhnlich erfolgt die Substitution der Silylgruppe durch den Zusatz von Trifluoressigsäure^[43] oder durch den Kontakt mit Kieselgel.^[44] Die Umsetzungen von Trimethylsilyldiazomethan (**28**) mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** wurde unter neutralen Reaktionsbedingungen durchgeführt, doch konnten bereits in den Spektren der Rohprodukte nicht *exo-30a-c*, sondern nur noch *exo-29a-c* (und *endo-29a*) nachgewiesen werden. Der Mechanismus dieser Desilylierung konnte nicht geklärt werden.

Die Lage der Doppelbindung ist kinetisch kontrolliert. Durch Einwirkung einer Base auf *exo-29a* entsteht das thermodynamisch günstigere Konstitutionsisomer *exo-31* mit konjugierten

Doppelbindungen. Diese baseninduzierte Umlagerung wurde bei der vermeintlichen Reduktion des Cycloadduktes *exo*-**29a** mit Natriumborhydrid beobachtet. Ursprünglich als Reduktionsmittel vorgesehen, reagierte das Hydrid mit dem Ethanol. Statt der Borverbindung wirkte Natriumethanolat auf den Bicyclus *exo*-**29a** ein. Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnte die Verbindung *exo*-**31** in einer Ausbeute von 69 % diastereoisomerenrein isoliert werden (Gleichung 12). Obwohl das Produkt nicht quantitativ erhalten wurde, sind im Spektrum des Rohproduktes keine weiteren Verbindungen zu erkennen. *Exo*-**31** wird aus *exo*-**29a** durch zwei 1,3-Verschiebungen von Protonen gebildet; man kann davon ausgehen, daß die Konfiguration an C-3a unverändert bleibt.

Gl. 12:

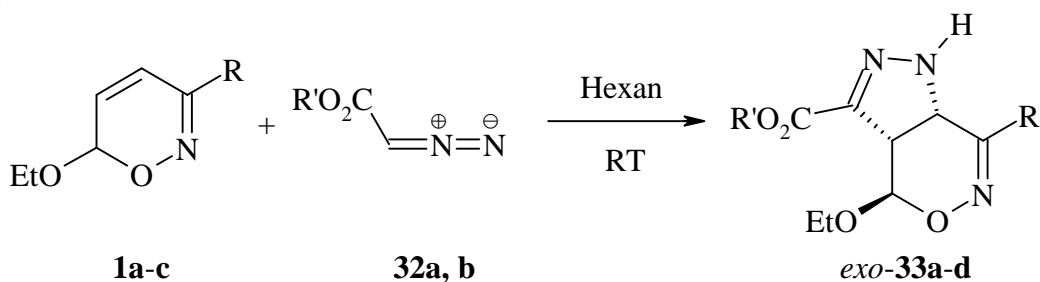


4.2 Darstellung der 3-Alkoxycarbonyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolderivate

Neben dem Trimethylsilyldiazomethan sollten auch Diazoessigsäureester **32** eingesetzt werden, die leicht durch Diazotierung von Glycinestern darzustellen sind.^[45] Die Löslichkeit der 6H-1,2-Oxazine **1a-c** in den als Flüssigkeit vorliegenden 1,3-Dipolen **32** erlaubte das Arbeiten ohne Lösungsmittel, was bei der niedrigen Reaktivität dieser Diazocarbonylverbindung von großem Vorteil war.

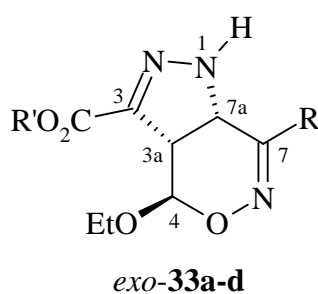
Die Umsetzungen der 6H-1,2-Oxazine **1a-c** mit den Diazoessigsäureestern **32a** und **32b** verliefen hochdiastereoselektiv. Die Cycloaddukte *exo*-**33a** und *exo*-**33d** konnten mit 82 und 85 % Ausbeute isoliert werden. Andere Versuche zeigten, daß die Ausbeuten stark von der säulenchromatographischen Reinigung abhängen. Eine zu große Menge an Kieselgel führt zu schlechteren Ausbeuten. Die Verbindungen *exo*-**33b** und *exo*-**33c** wurden deshalb nur mit mäßiger Ausbeute isoliert, wobei der Bicyclus *exo*-**33c** nur durch Umkristallisieren in Diethylether gereinigt werden konnte. Beim Versuch der säulenchromatographischen Reinigung mit Kieselgel konnte *exo*-**33c** nicht mehr eluiert werden. Weitere Konfigurations- und Konstitutionsisomere der Cycloaddukte *exo*-**33a-d**, wie z. B. die entsprechenden *endo*-Produkte, konnten auch in den Rohprodukten nicht nachgewiesen werden.

Gl. 13:

Tab. 11: Umsetzungen von **1a-c** mit den Diazoessigsäureestern **32a** und **32b** zu *exo*-**33a-d**

V.-Nr	R	R'	Zeit	Produkt	Ausbeute
22	Ph	Me	14 d	<i>exo</i> - 33a	85 %
23	Ph	Et	10 d	<i>exo</i> - 33b	30 %
24	CO ₂ Et	Me	8 d	<i>exo</i> - 33c	57 %
25	CF ₃	Me	6 d	<i>exo</i> - 33d	82 %

Die Konstitutionen der vier Cycloaddukte wurden erneut anhand der Lage des doppelten Dubletts für 3a-H ($\delta \approx 3.9$) festgelegt. Im Vergleich sind die Dubletts für 4-H ($\delta \approx 5.8$) und 7a-H ($\delta = 5.00$ - 4.62) zu tieferem Feld verschoben, was für eine Verknüpfung der entsprechenden C-Atome mit einem Heteroatom spricht.



- a:** R = Ph, R' = Me,
b: R = Ph, R' = Et,
c: R = CO₂Et, R' = Me,
d: R = CF₃, R' = Me.

In den phenylsubstituierten Verbindungen **33a** und **33b** sind aufgrund des Ringstromes vom Aromaten die Signale für 7a-H mit $\delta = 5.00$ merklich in das Tieffeld verschoben. Bei **33c** liegt dasselbe Signal bei $\delta = 4.66$ und in der Verbindung **33d** bei $\delta = 4.62$. Die offensichtliche Ähnlichkeit der Kopplungskonstanten von **33a-c** mit den analogen 3-Alkoxycarbonyl-4,5-dihydroisoxazolderivaten **16a-e** spricht bei allen Verbindungen für die *exo*-Konfiguration (Abbildung 8). Für die Verbindung *exo*-**29a** wurden mit dem beobachteten Kern-Overhauser-

Effekt ebenfalls die *exo*-Konfiguration nachgewiesen; die abweichenden Kopplungskonstanten von *exo*-**29a** zu den Werten bei **33a** müssen demnach auf Konformationsunterschiede zurückgeführt werden, wie sie durch die fehlende Estergruppe am C-3 in *exo*-**29a** entstehen könnten.

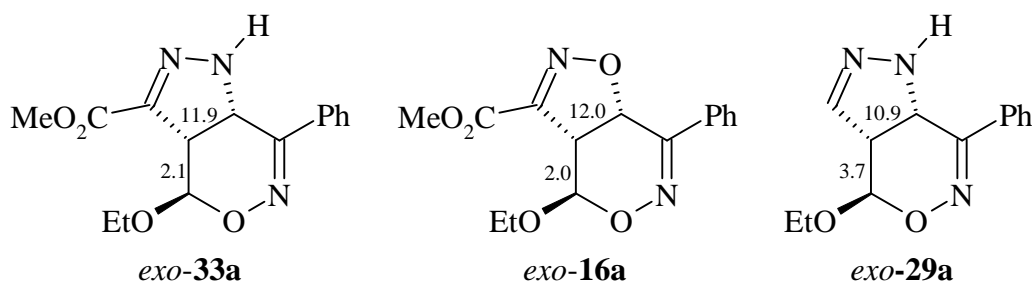


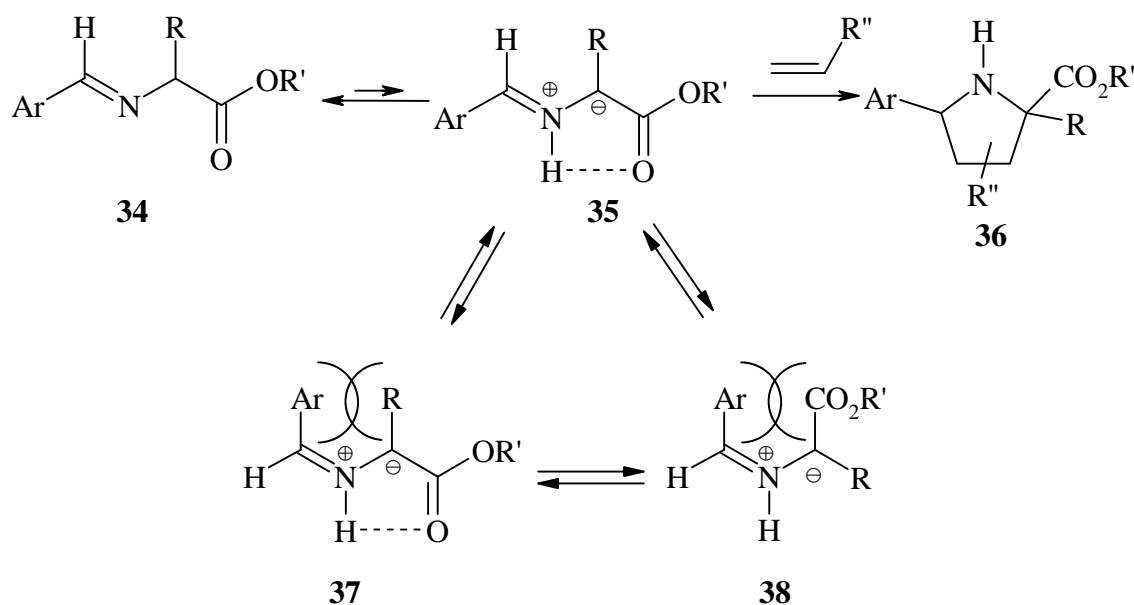
Abb. 8: Kopplungskonstanten der Verbindungen *exo*-**33a**, *exo*-**16a**, und *exo*-**29a** (Die Zahlen geben die Kopplungskonstante zwischen benachbarten Protonen wieder).

5 Cycloadditionen von Azomethinylliden an 6*H*-1,2-Oxazinen

5.1 Einleitung

Hochfunktionalisierte Pyrrolidine, Dihydropyrrole und Pyrrole lassen sich in eleganter Weise durch 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Azomethinylliden darstellen. Die Azomethinyllide werden aufgrund ihrer hohen Reaktivität *in situ* generiert. Gebräuchliche Methoden sind die Thermolyse^[46] oder Photolyse^[47] von Aziridinen, die Deprotonierung von Iminiumsalzen,^[48] die Spaltung von 4-Oxazolinen,^[49] die Deprotonierung von Amin-*N*-oxiden^[47] oder die Tautomerisierung von Iminen aus α -Aminosäureestern.^[47] Die Vorteile der letzten Methode sind die vergleichsweise niedrige Reaktionstemperatur und der leichte Zugang zu den Edukten. Sie wurde in den 70er Jahren von Grigg *et al.* entwickelt, nachdem von ihnen bei der Reduktion von Iminen verschiedener α -Aminosäureester **34** mit Azodicarbonsäureestern die Bildung von 1,3,4-Triazolidinen beobachtet wurde.^[50] Als Folge der mechanistischen Untersuchungen wurden 1978 die 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Iminen der α -Aminosäureester **34** mit Alkenen publiziert.^[51] Die Iminoester **34** tautomerisieren bei den gewählten Temperaturen von 80-110 °C in geringen Anteilen zu Azomethinylliden **35**, die als 1,3-Dipole mit Dipolarophilen umgesetzt werden können (Gleichung 14).

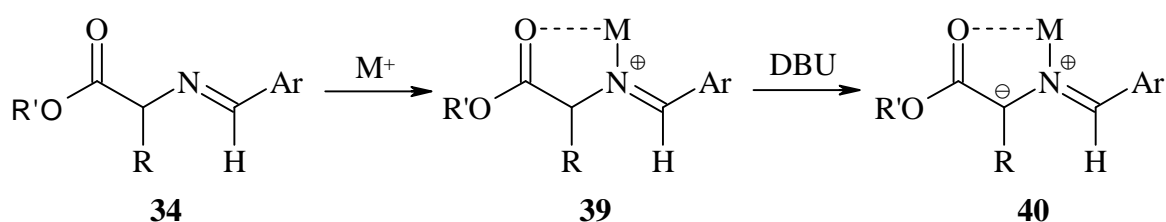
Gl. 14:



Aufgrund der sterischen Abstoßung zwischen R und Ar wurde bei der Darstellung von **34** quantitativ das Isomer mit der *trans*-konfigurierten C-N-Doppelbindung gebildet. Durch die größere Abstoßung von Ar und R in **37** und **38** bzw. wegen der fehlenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung in **38** ist **35** der thermodynamisch günstigste 1,3-Dipol. Dieses Konfigurationsisomer führte bei Grigg *et al.* zu stereoselektiven Cycloadditionen mit verschiedenen Alkenen.^[51]

Die Ausbeuten der Cycloadditionen konnten von Grigg *et al.* durch den Zusatz von Metallkationen und Basen merklich gesteigert werden, wobei Lithium- und Silberkationen zum Komplexieren der Aminosäureester **34** besonders geeignet sind (Gleichung 15).^[52] Der Einsatz der Lewis-Säure ermöglicht die Umsetzungen bei 0 °C. Der resultierende 1,3-Dipol hat eine ebene Struktur. Bei den niedrigeren Reaktionstemperaturen wird eine Isomerisierung der C-N-Doppelbindung in **40** nicht mehr beobachtet.^[53] Beim Einsatz von Aryliminen ist außerdem wegen der fehlenden, α -ständigen Protonen eine Imin-Enamin-Tautomerie nicht möglich.^[54]

Gl. 15:



1,3-Dipolare Cycloadditionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Azomethinylden vom Typ **40** zeigen eine hohe *endo*-Selektivität. Tsuge *et al.* erklärte dieses Phänomen durch zusätzliche Wechselwirkung zwischen dem Metallkation mit dem Heteroatom im Dienophil.^[53]

Unter Beachtung der Ergebnisse von Grigg *et al.* und Tsuge *et al.* reduzieren sich die acht Möglichkeiten, mit denen 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** mit den Azomethinylden **40** reagieren könnten, auf die beiden Anordnungen der Abbildung 9. Sie sollten zu den regioisomeren Addukten **41** oder **42** führen. Im Kapitel 7 wird eingehend diskutiert werden, wie nach der Grenzorbitaltheorie die Orientierung der Reaktanden vorhergesagt werden kann.

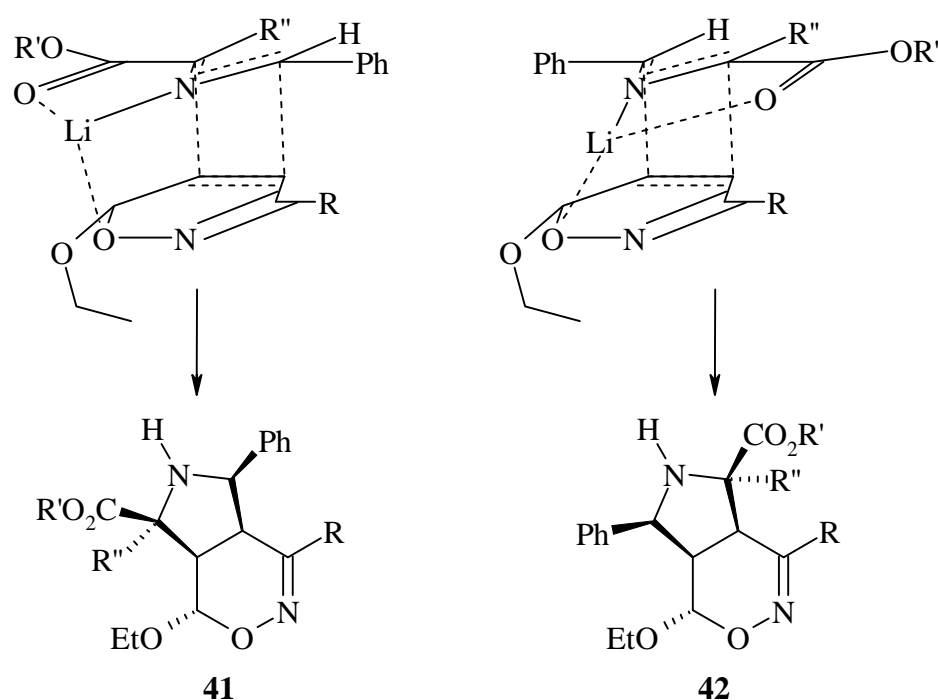


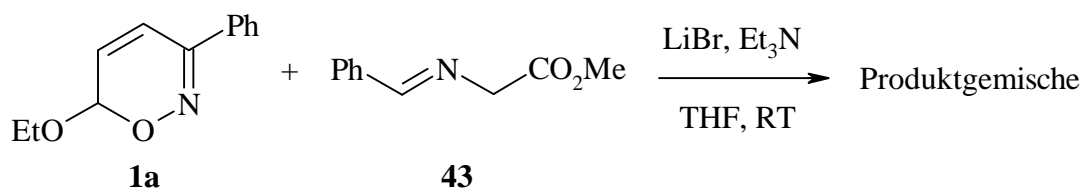
Abb. 9: *endo*-Übergangszustände durch Chelatisierung

5.2 Versuche mit 2-(Benzylidenamino)essigsäuremethylester

In den vorangehenden Kapiteln wurden Umsetzungen der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** mit 1,3-Dipolen vom Propargyl-Allenyltyp besprochen. Mit den Azomethinylden soll nun das erste Beispiel eines 1,3-Dipols vom Allyltyp vorgestellt werden. Bei der Generierung des Dipols soll die Methode von Grigg angewendet werden, wobei das Imin **43** aus Glycinmethylesterhydrochlorid und Benzaldehyd synthetisiert wurde.^[55]

Die Umsetzungen des 6*H*-1,2-Oxazins **1a** mit 2-(Benzylidenamino)essigsäuremethylester (**43**) führte unter den Reaktionsbedingungen von Tsuge *et al.*^[53] zu komplexen Produktgemischen (Gleichung 16).

Gl. 16:



Der Wechsel des Lösungsmittels von Tetrahydrofuran zu Acetonitril vereinfachte zwar die ^1H -NMR-Spektren des Rohproduktes etwas, eine Aufarbeitung erschien jedoch aussichtslos. Die Produktzusammensetzung verändert sich durch den Einsatz anderer Basen wie Triethylamin, DBU oder Hünig-Base nicht grundsätzlich. DABCO bildet mit dem Imin einen voluminösen, weißen Niederschlag. Die Einflüsse von Lewis-Säuren und der Reaktionstemperatur auf die Umsetzung werden im nächsten Abschnitt behandelt.

5.3 Reaktionen mit (*S*)-2-(Benzylidenamino)propionsäuremethylester

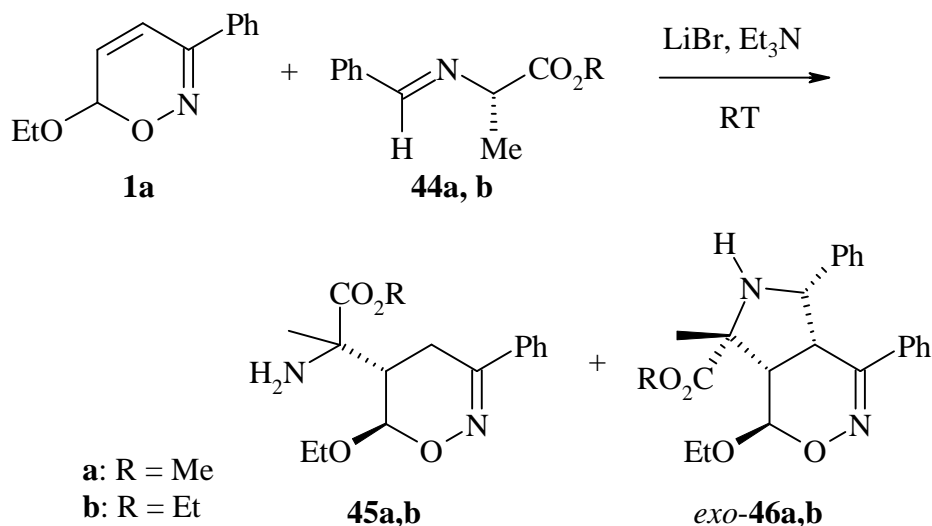
Die Umsetzungen des 6*H*-1,2-Oxazins **1a** mit Azomethinyliden wurden mit dem (*S*)-2-(Benzylidenamino)propionsäuremethylester (**44a**) fortgesetzt, um den Einfluß einer Methylgruppe auf die Produktzusammensetzung zu prüfen. Wie in der Einleitung diskutiert, wird für das komplexierte Azomethinylid **44** eine planare Struktur unter Verlust des stereogenen Zentrums angenommen. Die möglichen Hauptprodukte wurden durch die Komplexierung mit einem Metallkation auf zwei Regioisomere reduziert (Abbildung 9). Eine quantitative Vorhersage der Zusammensetzung von **41** und **42** ist nicht möglich, der Methylrest am Azomethinylidkohlenstoff sollte aber die Übergangszustände zu den beiden Regioisomeren unterschiedlich belasten. Aufgrund der Ausrichtung der beiden Substituenten am Oxazinring, der Substituent an C-4 liegt in der Ebene vom Oxazinring, die Ethoxygruppe an C-6 zeigt vom Azomethinylid weg, ist die sterische Hinderung an C-5 geringer als an C-4, so daß die Zunahme der Hinderung durch die neue Methylgruppe in **41** geringer ausfallen dürfte. Das Verhältnis **41** zu **42** sollte sich bei der Umsetzung zugunsten der Struktur **41** verschieben.

Eine Versuchsreihe mit Silberacetat an der Stelle von Lithiumbromid führte zur Bildung von elementarem Silber, wodurch die Metallionen die Umsetzung nicht mehr katalysieren konnten. Die Umsetzungen bei 0 °C, 20 °C und 81 °C ergaben sehr komplexe Kernresonanzspektren der Rohprodukte, so daß sich eine Aufarbeitung erübrigte. Unter den vermutlich besten Reaktionsbedingungen wurde (*S*)-2-(Benzylidenamino)propionsäuremethylester (**44a**) zusammen mit Lithiumbromid in absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Die Deprotonierung mit

DBU wurde von einer Gelbfärbung begleitet. Nach 20 Minuten wurde das 6*H*-1,2-Oxazin **1a** in den Ansatz gegeben. Die Umsetzung erfolgte bei Zimmertemperatur. Es konnten zwei Verbindungen diastereoisomerenrein erhalten werden. Der Bicyclus *exo*-**46a** wurde in einer Ausbeute von 24 % und das Michael-Addukt **45a** in einer Ausbeute von 45 % isoliert (Tabelle 12). Zwei weitere Produkte, die in geringen Anteilen vorlagen, konnten nicht identifiziert werden.

Um die Produkte mit einheitlichen Alkoxysubstituenten auszustatten, wurde eine weitere Umsetzung mit dem Ethylester **44b** in Tetrahydrofuran durchgeführt. Auf diese Weise sollte bei Folgereaktionen eine unnötig große Produktvielfalt durch eventuelle Umesterungen vermieden werden. Im Vergleich zu den Produkten *exo*-**45a** und *exo*-**46a** konnte bei gleicher Ansatzgröße der Anteil des Michael-Adduktes **45b** auf 23 % gesenkt werden. Die Ausbeute an erwünschtem Cycloaddukt *exo*-**46b** wurde auf 37 % gesteigert.

Gl. 17:



Tab. 12: Umsetzung von **1a** mit (*S*)-2-(Benzylidenamino)propionsäureester (**34a, b**) zu **35a, b** und **36a, b**

V.-Nr	R	Lösungsmittel	Zeit	Ausbeute	
26	Me	CH ₃ CN	19 h	45a 45 %	<i>exo</i> - 46a 24 %
27	Et	THF	5 d	45b 23 %	<i>exo</i> - 46b 37 %

Die relative *exo*-Konfiguration der Verbindung *exo*-**46a** konnte mit Hilfe des Kern-Overhauser-Effektes bestimmt werden. In der Abbildung 10 sind die beobachteten NOEs angegeben. Um

die Abbildung übersichtlich zu halten, wurden NOEs *cis*-ständiger, vicinaler Protonen nicht mit eingezeichnet. Eine eingehende Diskussion über die hohe Selektivität bei der Bildung der Cycloaddukte *exo*-**46a** und *exo*-**46b** erfolgt im nächsten Abschnitt.

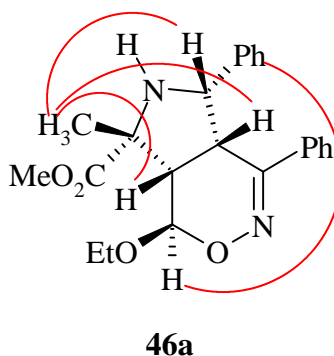
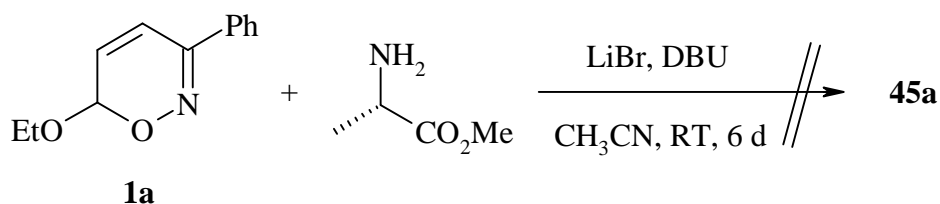


Abb. 10: Beobachtete NOEs in den NMR-Spektren von der Verbindung **46a**

Die *trans*-Selektivität der Michael-Addition bei den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** wurde von Angermann eingehend diskutiert.^[12] Diese Beobachtungen sollten bei der Bestimmung der Konfigurationen von **45a** und **45b** berücksichtigt werden. Angermann setzte als C-H-acide Verbindungen Nitromethan, Nitroethan und Malonsäureester ein. Während bei den Verbindungen **45a** und **45b** die Verschiebungen für 4-H ($\delta \approx 2.76$), 5-H ($\delta \approx 2.52$) und 6-H ($\delta \approx 4.84$), sowie die Kopplungskonstanten zwischen 4-H und 5-H (beide $J \approx 7.4$ Hz) mit den Werten der von Angermann dargestellten Verbindungen gut übereinstimmen, wurden wesentlich größere Kopplungskonstanten zwischen 5-H und 6-H ($J \approx 5.5$ Hz gegenüber $J \approx 2.3$ Hz) gemessen. Diese höheren Werte könnten durch unterschiedliche Konformationen des Sechsrings bedingt durch andere Substituenten an C-5 oder von einer möglichen Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Ethoxy- und Aminogruppe in **45a** und **45b** verursacht werden.

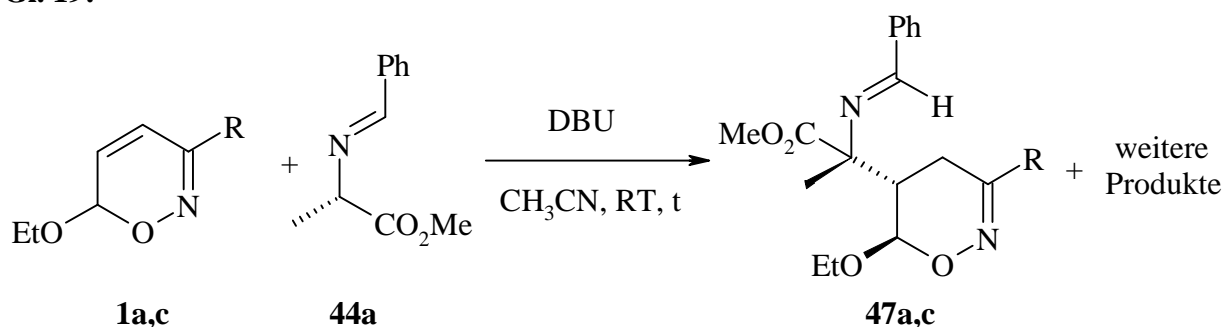
Der Einfluß der Reagenzien auf die Bildung der Michael-Addukte **45a-b** wurde in weiteren Experimenten untersucht. **45a** müßte auch aus dem 6*H*-1,2-Oxazin **1a** und dem Alaninmethylester gebildet werden können (Gleichung 18). Dies war jedoch nicht der Fall. Das 6*H*-1,2-Oxazin **1a** wurde nach einer entsprechenden Umsetzung vollständig zurückgewonnen. Die CH-Acidität vom Alaninmethylester reicht vermutlich nicht aus, um das benötigte Carbanion zu bilden.

Gl. 18:



Verzichtete man auf die Lewis-Säure, setzte jedoch wieder den (*S*)-2-(Benzylidenamino)-propionsäuremethylester (**44a**) in die Umsetzungen ein, so führten die Reaktionen zu komplexen Produktgemischen (Gleichung 19), aus denen jedoch in äußerst geringen Mengen die Verbindungen **47a** und **47c** isoliert werden konnten.

Gl. 19:



Tab. 13: Umsetzung von **1a** und **1c** mit (*S*)-2-(Benzylidenamino)propionsäuremethylester (**44a**) zu den Michael-Addukten **47a** und **47c**.

V.-Nr	R	Zeit	Produkt	Ausbeute
28	Ph	7 d	47a	3 %
29	CF ₃	7 d	47c	5 %

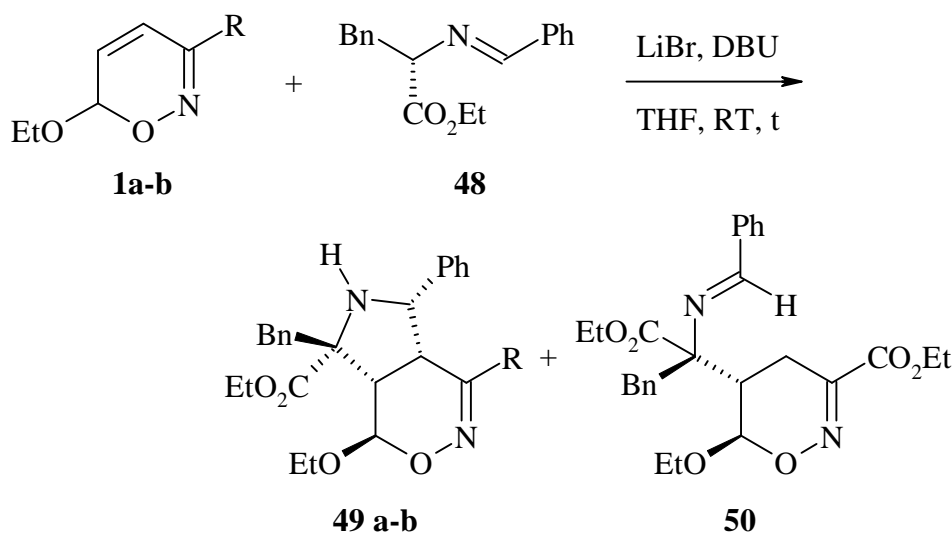
Gleichung 18 zeigt eindeutig, daß nicht der Alaninmethylester mit dem 6*H*-1,2-Oxazin **1a** reagiert hat. Einen ersten Hinweis, wie die Michael-Addukte **45a** und **45b** trotzdem entstanden sind, geben die Versuche 28 und 29. Durch den elektronenanziehenden Effekt der Benzylidenaminogruppe ist die C-H-Acidität von **44a** deutlich größer als vom Aminosäureester **47**. DBU vermag **44a** zu deprotonieren, nicht aber Alaninmethylester.

5.4 Reaktionen mit (*S*)-2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester

Durch eine zusätzliche Methylgruppe am Azomethinylid beim Wechsel vom Glycinderivat **43** zum Alaninderivat **44b**, konnte die Ausbeute der Cycloaddukte mit dem 6*H*-1,2-Oxazin **1a** auf 37 % gesteigert werden. Weitere Versuche wurden mit (*S*)-2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester (**48**) durchgeführt. Die voluminöse Seitenkette der Aminosäure soll Klarheit über die Bedeutung der Alkylsubstituenten auf die Produktzusammensetzung liefern. Der Benzylrest sollte aufgrund seiner hohen räumlichen Beanspruchung die Stereoselektivität der Cycloaddition erhöhen und die Kristallisation der Produkte fördern.

Bei den Umsetzungen wurde der (*S*)-2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester (**48**) in THF vorgelegt und mit Lithiumbromid komplexiert. Die Deprotonierung von **48** mit DBU erzeugte *in situ* das Azomethinylid, welches die Lösung gelb färbte. Nun wurde das 6*H*-1,2-Oxazin **1a** bzw. **1b** in den Ansatz gegeben. Die Umsetzung erfolgte bei Zimmertemperatur. Nach der Aufarbeitung konnten die Cycloaddukte *exo*-**49a** und *exo*-**49b** in guten Ausbeuten diastereoisomerenrein isoliert werden (Tabelle 14). Bei beiden Umsetzungen sind weitere Nebenprodukte, jeweils im geringen Anteil, entstanden, doch konnte lediglich im Versuch 31 das Michael-Addukt **50** isoliert werden.

Gl. 20:



Tab. 14: Umsetzungen von **1a** und **1b** mit (*S*)-2-(Benzyldenamino)-3-phenylpropionsäure-ethylester (**48**) zu den Cycloaddukten **49a** und **49b**

V.-Nr	R	Zeit	Produkt	Ausbeute
30	Ph	22 h	<i>exo</i> - 49a	73 %
31	CO ₂ Et	66 h	<i>exo</i> - 49b	77 % + 3 % 50

Die *exo*-Konfiguration der Verbindung **49a** konnte durch die beobachteten Kern-Overhauser-Effekte aufgeklärt werden. Die Wechselwirkungen der beiden Protonen in der benzylichen Position und der Protonen an den Brückenköpfen durch den Raum belegen deren Stellung auf der selben Seite des Pyrrolidinringes. 4-H sollte *trans* zu 3a-H stehen, denn nur so kann 4-H den beobachteten, starken Kern-Overhauser-Effekt auf die Methyl- und Methylengruppe der Ethoxycarbonylgruppe haben. Die große Distanz erklärt den schwachen NOE von 4-H auf den Phenylsubstituenten am C-1 (Abbildung 11).

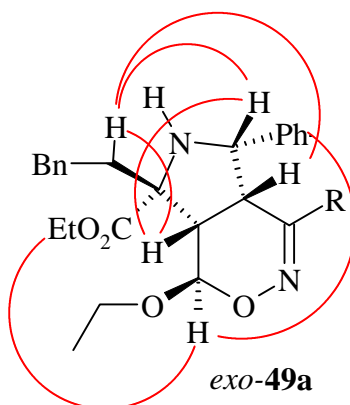


Abb. 11: Beobachtete NOE's der Verbindung *exo*-**49a**

Die Konfiguration von verschiedenen Michael-Addukten der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** wurde von J. Angermann^[12] eingehend untersucht. In Analogie zu den literaturbekannten Verbindungen sprechen die großen Kopplungskonstanten zwischen 5-H und 6-H ($J = 6.0$ Hz) für die *trans*-Konfiguration an der Bindung von C-4 nach C-5 in der Verbindung **50**. Der geringere Anteil der Michael-Addukte im Vergleich zu den Umsetzungen mit den 2-(Benzyldenamino)propionsäureestern **44a-b** könnte durch die sterische Hinderung des voluminöseren Restes am Nucleophil **48** erklärt werden.

Unter Einbeziehung der Untersuchungen von Tsuge *et al.* über 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Azomethinylden^[53] kann die hohe Selektivität bei der Bildung der Produkte *exo*-**49a** und *exo*-**49b** auf eine Chelatisierung durch das Lithiumion zurückgeführt werden (Abbildung 12). Das Kation komplexiert nicht nur das Azomethinylid, sondern tritt zusätzlich im *endo*-Übergangszustand der Addition auch in Wechselwirkung mit den Heteroatomen der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** und führt zur hohen Stereoselektivität der Reaktionen.

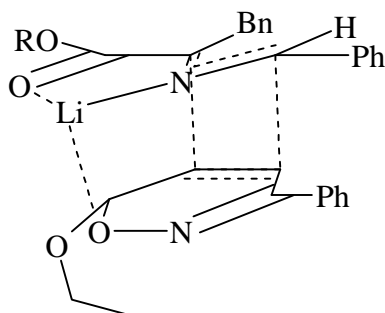


Abb. 12: *endo*-Übergangszustand durch Chelatisierung

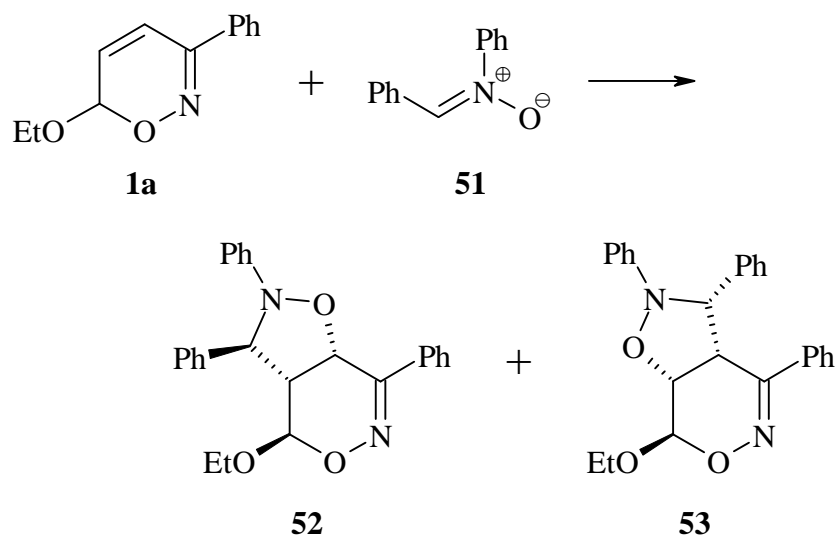
6 Cycloaddition von Nitronen an 6*H*-1,2-Oxazinen

Als nächste Klasse von 1,3-Dipolen wurden Nitrone in Cycloadditionen mit dem 6*H*-1,2-Oxazin **1a** eingesetzt. Wegen seiner besonderen Stabilität und leichten Zugänglichkeit^[56] wurde *a*-C,*N*-Diphenylnitron (**51**) für diese Reaktionen ausgesucht. Die Umsetzung des 6*H*-1,2-Oxazins **1a** mit *a*-C,*N*-Diphenylnitron (**51**) wurde in zwei Varianten durchgeführt. Im ersten Experiment wurde das 6*H*-1,2-Oxazin **1a** bei Normaldruck und 85 °C mit 2 Äquivalenten des Nitrons **51** in Toluol umgesetzt. Bei einem zweiten Versuch erfolgte die Reaktion bei 14 kbar und 40 °C mit 5 Äquivalenten Nitron **51** (Gleichung 21).

Im Vergleich zu den bisherigen Cycloadditionen mit **1a** ist die Produktvielfalt größer. Die chemischen Verschiebungen und die ähnlichen R_f -Werte sprechen für Gemische aus mindestens vier verschiedenen Cycloaddukten. Daraus konnten die Verbindungen **52** und **53** nur in unbefriedigenden Ausbeuten diastereoisomerenrein isoliert und vollständig charakterisiert werden. Die Umsetzung unter Hochdruckbedingungen steigerte die Selektivität und Ausbeute zugunsten von **52** (Tabelle 15). Das Verhältnis **52** zu **53** wurde durch die Druckerhöhung auf 14 kbar von 3:2 auf 5:1 gesteigert. Dann konnte der Bicyclus **52** in 32 %

Ausbeute isoliert werden. Das Nebenprodukt **53** konnte im Versuch 33 von den Konstitutionsisomeren nur durch HPLC (RI-Detektion) abgetrennt werden. Die Ausbeute betrug lediglich 1 %.

Gl. 21:



Tab. 15: Umsetzungen von **1a** mit *a*-C,N-Diphenylnitron **51** zu den Cycloaddukten **52** und **53**

V.-Nr.	Bedingungen	Verhältnis 52/53	Ausbeute 52	Ausbeute 53
		im Rohprodukt	nach Chromatographie	
32	85 °C, 3 d, Toluol	3 : 2	13 %	0 %
33	14 kbar, 40 °C, 15 d, CH ₂ Cl ₂	5 : 1	32 %	1 %

Die Konstitutionen und Konfigurationen wurden durch Kernresonanzspektroskopie aufgeklärt. Die Kern-Overhauser-Effekte, die zur Konfigurationsbestimmung herangezogen wurden, sind in Abbildung 13 eingezeichnet.

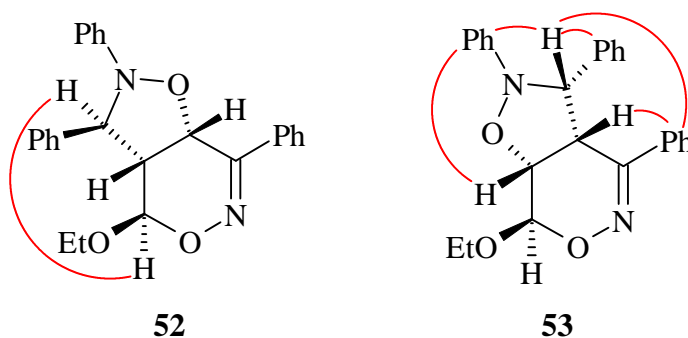


Abb. 13: Beobachtete NOE's der Verbindung **52** und **53**

Die unterschiedlichen Konstitutionen werden durch die chemischen Verschiebungen der Wasserstoffatome (**52**: 3a-H δ = 2.99, 7a-H δ = 5.17 und **53**: 3a-H δ = 4.70, 7a-H δ = 4.19) und Kohlenstoffatome (**52**: C-3a δ = 53.8, C-7a δ = 68.2 und **53**: C-3a δ = 76.5, C-7a δ = 42.8) an den Brückenköpfen belegt. Bei der Verbindung **53** liegt die Kopplungskonstante zwischen 1-H und 7a-H (J = 9.8 Hz) in einer Größenordnung, wie sie bei den Verbindungen **a-26a-c** (J = 9.9, 8.2 bzw. 9.9 Hz) und *exo*-**49a** bzw. *exo*-**49b** (J = 9.4 Hz bzw. 8.7 Hz) mit der gleichen Konfiguration für C-1 aufgetreten war. Gegen die *exo*-Konfiguration für **53** spricht die kleine Kopplungskonstante zwischen 3a-H und 4-H (J = 1.8 Hz), die üblicherweise bei den *endo*-konfigurierten Cycloaddukten der 6*H*-1,2-Oxazine gemessen wurden.

Bei der Cycloaddition von **a-C,N**-Diphenylnitron (**51**) mit dem 6*H*-1,2-Oxazin **1a** können acht verschiedene Isomere entstehen. Es sind vermutlich mindestens vier Cycloaddukte entstanden. Keine Verbindung wurde deutlich angereichert. Eine Erklärung für die geringe Selektivität bei der Cycloaddition mit dem Nitron **51** gegenüber den Nitriliumbetainen und Diazoverbindungen wurde nicht gefunden, jedoch ist bekannt, daß die Regioselektivität der Nitrone bei Reaktionen mit elektronenarmen Dienophilen gering sein kann.^[57]

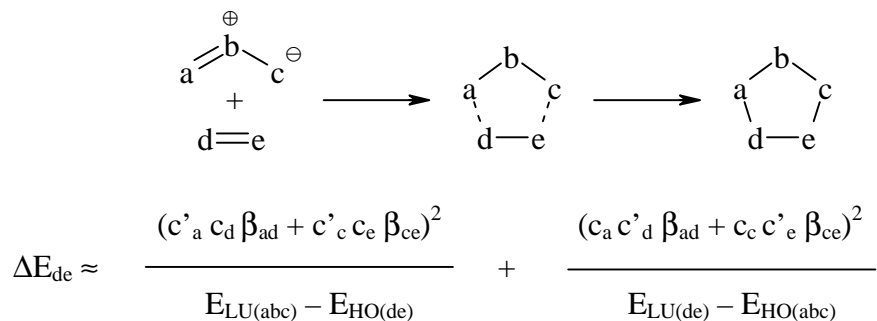
Die weiteren Bemühungen, eine Umsetzung durch den Zusatz von Lewis-Säuren bei Zimmertemperatur und Normaldruck zu erreichen, lieferten nicht die erhofften Resultate. Bei der einen Gruppe von Metallsalzen [Ti(O*i*Pr)₄, TiCl₂(O*i*Pr)₂, Sc(OTf)₃, AlCl₃, LiBr] reichte die Aktivierung für eine Umsetzung unter Normalbedingungen nicht aus, die andere Gruppe (TiCl₄, InCl₃, MgBr₂·Et₂O) zersetzte die Edukte.

7 Quantenchemische Berechnungen und Grenzorbitalbetrachtungen

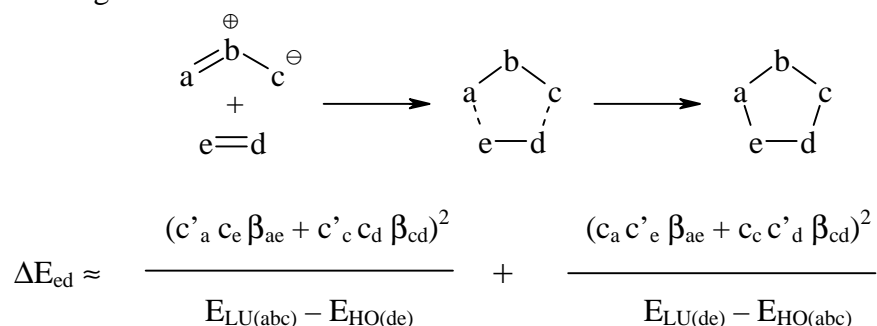
7.1 Einleitung

Die Behandlung pericyclischer Reaktionen mit den Woodward-Hoffmann-Regeln^[58] geht über die Einteilung in „erlaubte“ oder „verbotene“ Reaktionen nicht hinaus. Eine plausible Erklärung und Vorhersage der Regioselektivität und Reaktionsgeschwindigkeit von Cycloadditionen wird durch die Anwendung der MO-Störungstheorie ermöglicht. Nach Fukui^[59] trägt die Wechselwirkung der Grenzorbitale (HOMO und LUMO) entscheidend zur Energieänderung auf dem Weg zum Übergangszustand konzertierter Reaktionen bei, denn der

Anteil an der Stabilisierungsenergie ΔE wird umso größer, je geringer der Abstand zwischen Energieniveaus der wechselwirkenden Orbitale ausfällt (Abbildung 14).



bzw. für das Regioisomer:

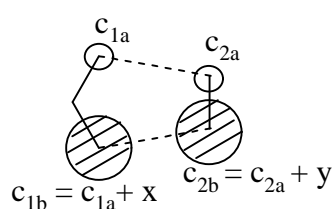


(c – Orbitalkoeffizient des betreffenden Zentrums im HOMO, c' – Orbitalkoeffizient des betreffenden Zentrums im LUMO, β – Resonanzintegrale, E – Orbitalenergien)

Abb. 14: Berechnung der Stabilisierungsenergie von 1,3-dipolaren Cycloadditionen nach Fukui

Houk *et al.* und Bastide *et al.*^[60] erklärten das Orientierungsphänomen von Cycloadditionen über die Orbitalkoeffizienten, wobei sie die Resonanzintegrale vernachlässigten ($\beta = \text{konst.}$) und nur die Atomorbitale der intensiveren Wechselwirkung, d. h. die mit dem geringeren energetischen Abstand der Grenzorbitale berücksichtigten (Abbildung 15). Die Stabilisierungsenergie ist größer, wenn die Orbitale mit den größeren Koeffizienten überlappen.

1. Überlappung der beiden größten und beiden kleinsten Orbitale

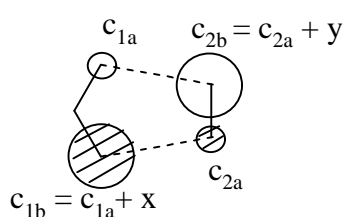


$$\Delta E_1 \sim c_{1a}c_{2a} + c_{1b}c_{2b} \quad c_{1b} = c_{1a} + x \text{ und } c_{2b} = c_{2a} + y$$

$$\Delta E_1 \sim c_{1a}c_{2a} + (c_{1a} + x)(c_{2a} + y)$$

$$\Delta E_1 \sim 2c_{1a}c_{2a} + yc_{1a} + xc_{2a} + xy$$

2. Überlappung der größeren und kleineren Orbitalen



$$\Delta E_2 \sim c_{1a}c_{2a} + c_{1b}c_{2b} \quad c_{1b} = c_{1a} + x \text{ und } c_{2b} = c_{2a} + y$$

$$\Delta E_2 \sim c_{1a}(c_{2a} + y) + (c_{1a} + x)c_{2a}$$

$$\Delta E_2 \sim 2c_{1a}c_{2a} + yc_{1a} + xc_{2a}$$

=> folglich ist ΔE_1 um xy größer als ΔE_2

Abb. 15: Berechnung der Wechselwirkungsenergie anhand der Orbitalkoeffizienten

Sustmann^[61] setzte die beiden Zähler in einer weiteren drastischen Vereinfachung gleich und reduzierte die Abhängigkeit der Stabilisierungsenergie auf die Differenzen der Grenzorbitalenergien (Abbildung 16). Zum einen liefert die Gleichung eine befriedigende, halbquantitative Erklärung für den Einfluß von Substituenten und Heteroatomen auf der Reaktionsgeschwindigkeit, zum anderen lassen sich die Cycloadditionen in drei Typen einteilen, je nachdem ob der Term $1/(E_{LU(abc)} - E_{HO(de)})$ weniger, gleich viel oder mehr als $1/(E_{LU(de)} - E_{HO(abc)})$ zur Stabilisierungsenergie ΔE beiträgt.

$$\Delta E \approx \frac{1}{E_{LU(abc)} - E_{HO(de)}} + \frac{1}{E_{LU(de)} - E_{HO(abc)}}$$

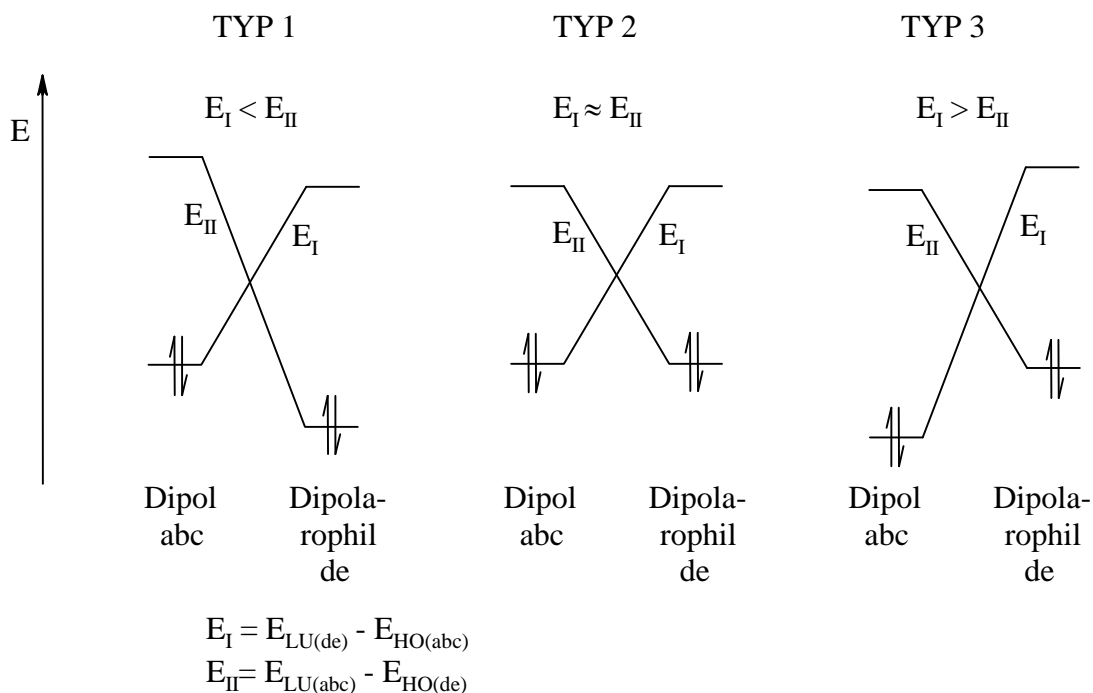
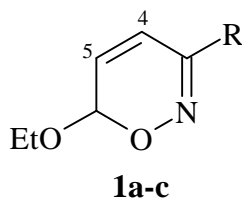


Abb. 16: Einteilung von 1,3-dipolaren Cycloadditionen in die Sustmann-Typen I, II und III

Die Modelle von Fukui, Houk, Bastide und Sustmann sind in der Praxis einfach anzuwenden,^[19] beinhalten aber große Vereinfachungen. Die Zuverlässigkeit der Vorhersagen bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** sollten überprüft werden. Dazu wurden semiempirische Berechnungen mit der PM3-Methode^[62] durchgeführt, die ausreichende Genauigkeit für die Modellbetrachtungen ergeben sollte.

7.2 Orbitalenergien und Koeffizienten der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c**

Die Orbitalenergien und Koeffizienten der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** sind in der Tabelle 16 aufgelistet. Die HOMOs und LUMOs der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** liegen auf relativ niedrigen Energieniveaus. Die Beträge der Orbitalkoeffizienten sind bei allen aufgelisteten Molekülorbitalen am C-5 größer als am C-4, wobei die Unterschiede der Orbitalkoeffizienten in den LUMOs größer als in den HOMOs sind. Beim Phenylderivat **1a** wurde das HOMO-2 angegeben, da im HOMO und HOMO-1 die Orbitalkoeffizienten für C-4 und C-5 vernachlässigbar klein sind. Diese beiden Wellenfunktionen beschreiben im Wesentlichen den Phenylrest.

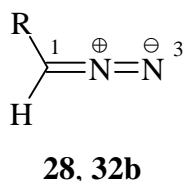
Tab. 16: Orbitalenergien und -koeffizienten der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c**

Verbindung	Orbital	Orbital- energie	Orbitalkoeffizienten	
			C-4	C-5
1a	LUMO	-0.46 eV	-0.302	+0.377
R = Ph	HOMO-2 ^[a]	-10.15 eV	+0.220	+0.282
1b	LUMO	-0.64 eV	-0.411	+0.535
R = CO ₂ Et	HOMO	-10.09 eV	+0.320	+0.418
1c	LUMO	-0.96 eV	-0.357	+0.488
R = CF ₃	HOMO	-10.39 eV	+0.332	+0.414

^[a] HOMO und HOMO-1 beschreiben den Phenylrest

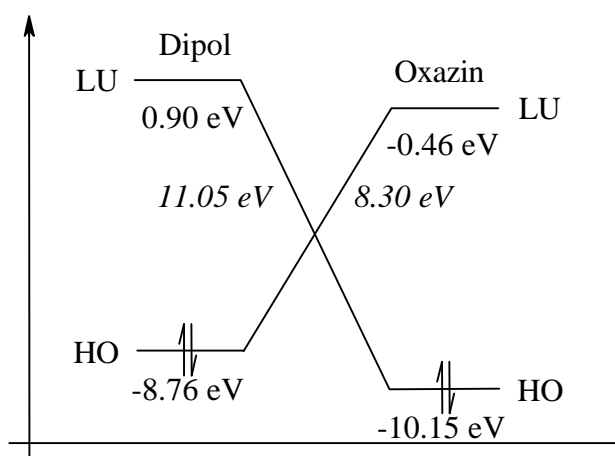
7.3 Quantenchemische Berechnungen mit den Diazoverbindungen **28** und **32b**

Die analogen Berechnungen wurden für die Diazoverbindungen **28** und **32b** durchgeführt (Tabelle 17). Die HOMOs und LUMOs der Diazoverbindungen sind auf der Energieskala deutlich höher als die entsprechenden Orbitale der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** angeordnet (Tabelle 17).

Tab. 17: Orbitalenergien und -koeffizienten der Diazoverbindungen **28** und **32b**

Verbindung	Orbital	Orbital- energie	Orbitalkoeffizienten	
			C-1	N-3
28	LUMO	0.90 eV	+0.471	+0.276
R = TMS	HOMO	-8.76 eV	+0.752	-0.576
32b	LUMO	-0.16 eV	+0.337	+0.587
R = CO ₂ Et	HOMO	-9.78 eV	+0.780	-0.537

Bei einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zwischen **28** und **1a** ist die Energiedifferenz zwischen dem HOMO vom Dipol **28** und dem LUMO vom Dipolarophil **1a** (8.30 eV, Abbildung 17) um etwa 2.7 eV geringer als die Differenz zwischen dem LUMO vom Dipol **28** und dem HOMO vom Dipolarophil **1a** (11.05 eV). Die Cycloadditionen der Diazoverbindungen **28** mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** werden dem Sustmann-Typ I zugeordnet. Die HOMO(Dipol)-LUMO(Dipolarophil)-Wechselwirkung von Trimethylsilyldiazomethan (**28**) und 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**) hat den bestimmenden Einfluß auf die Regiochemie der Cycloaddition.

**Abb. 17:** Orbitalenergien der Verbindungen **1a** und **28** - Bestimmung der entscheidenden Wechselwirkung der Cycloaddition

Die Orbitalenergien der beiden Diazoverbindungen **28** und **32b** zeigen einen deutlichen Effekt der unterschiedlichen Substituenten. Bei Trimethylsilyldiazomethan (**28**) sind die Grenzorbitale durch den +I-Effekt der Silylgruppe auf relativ hohem Niveau der Energieskala angesiedelt, wohingegen die entsprechenden Orbitale vom Diazoessigsäureester **32b** durch den -M-Effekt der Carbonylfunktion tiefer liegen und beide etwa die Niveaus der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** erreichen. Die Cycloadditionen der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** mit dem Diazoessigsäureester **32b** müssen folglich dem Sustmann-Typ II zugerechnet werden, z. B. unterscheiden sich die Energiedifferenzen der beiden HOMO-LUMO-Paare bei **1a/32b** mit 9.32 eV und 9.99 eV nur geringfügig (Abbildung 18). Die Interaktion zwischen dem HOMO vom Dipol und dem LUMO vom Dipolarophil bleibt zwar die leicht dominierende Wechselwirkung, in diesem Fall muß aber auch die Wechselwirkung zwischen dem LUMO vom Dipol und dem HOMO vom Dipolarophil bei der Voraussage der Regiochemie beachtet werden.

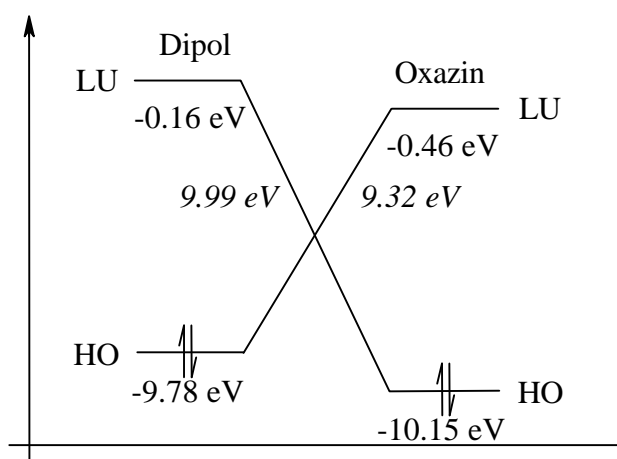


Abb. 18: Orbitalenergien der Verbindungen **1a** und **32b** - Bestimmung der entscheidenden Wechselwirkung der Cycloaddition

Nachdem eine Aussage über die dominierenden Wechselwirkungen getroffen wurde, kann nun anhand der Orbitalkoeffizienten die Regioselektivität der Cycloaddition vorhergesagt werden. Beide Diazoverbindungen besitzen im HOMO den größeren Atomorbitalkoeffizienten am Kohlenstoffatom. Gleiches gilt für das LUMO vom Diazoessigester **32b**. Abbildung 19 zeigt, welche Regiochemie bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition vom 6*H*-1,2-Oxazin **1a** mit dem Trimethylsilyldiazomethan **28** zu erwarten ist. Dargestellt sind die Orbitalkoeffizienten und Atomorbitale der beiden HOMO-LUMO-Paare aus der Abbildung 17. Die Edukte wurden so angeordnet, daß die jeweils größten und kleinsten Atomorbitale wechselwirken und man die Konstitution der Cycloaddukte erkennen kann. Die Bindungsknüpfungen führen in beiden

Fällen zu einem Molekül **30a**, aus dem das isolierte desilylierte Cycloaddukt *exo*-**29a** hervorgehen kann.

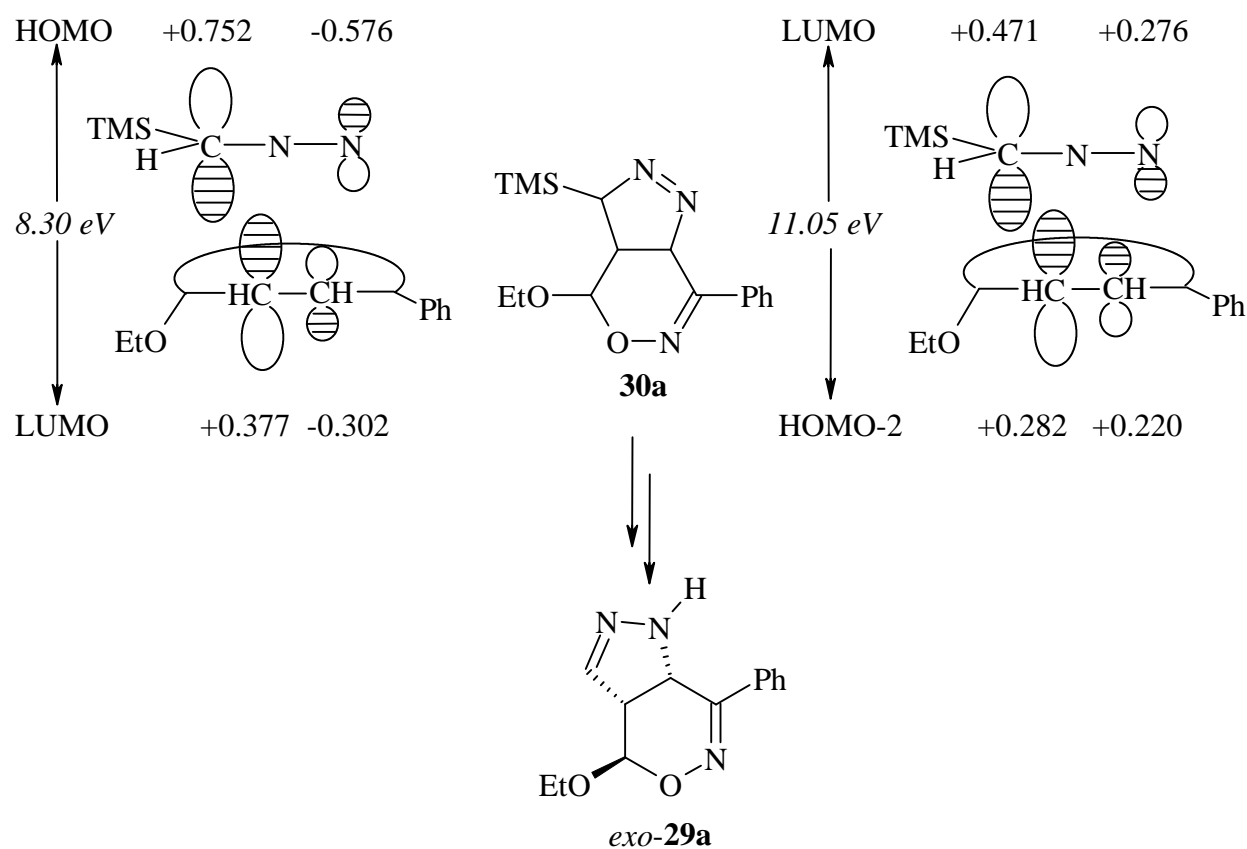


Abb. 19: Orbitalkoeffizienten und zu erwartende Regiochemie bei Reaktion von **1a** mit **28**

Für die Umsetzung vom 6*H*-1,2-Oxazin **1a** mit dem Diazoessigsäureester **32b** führen die selben Betrachtungen zur Vorhersage zweier unterschiedlicher Konstitutionsisomere **54** und **55** (Abbildung 20). Die leicht dominierende Kombination sagt jedoch das richtige Regioisomer voraus. In diesem Fall ist die Anwendung der vereinfachenden Gleichung von Fukui zur Bestimmung der Regiochemie nur begrenzt möglich.

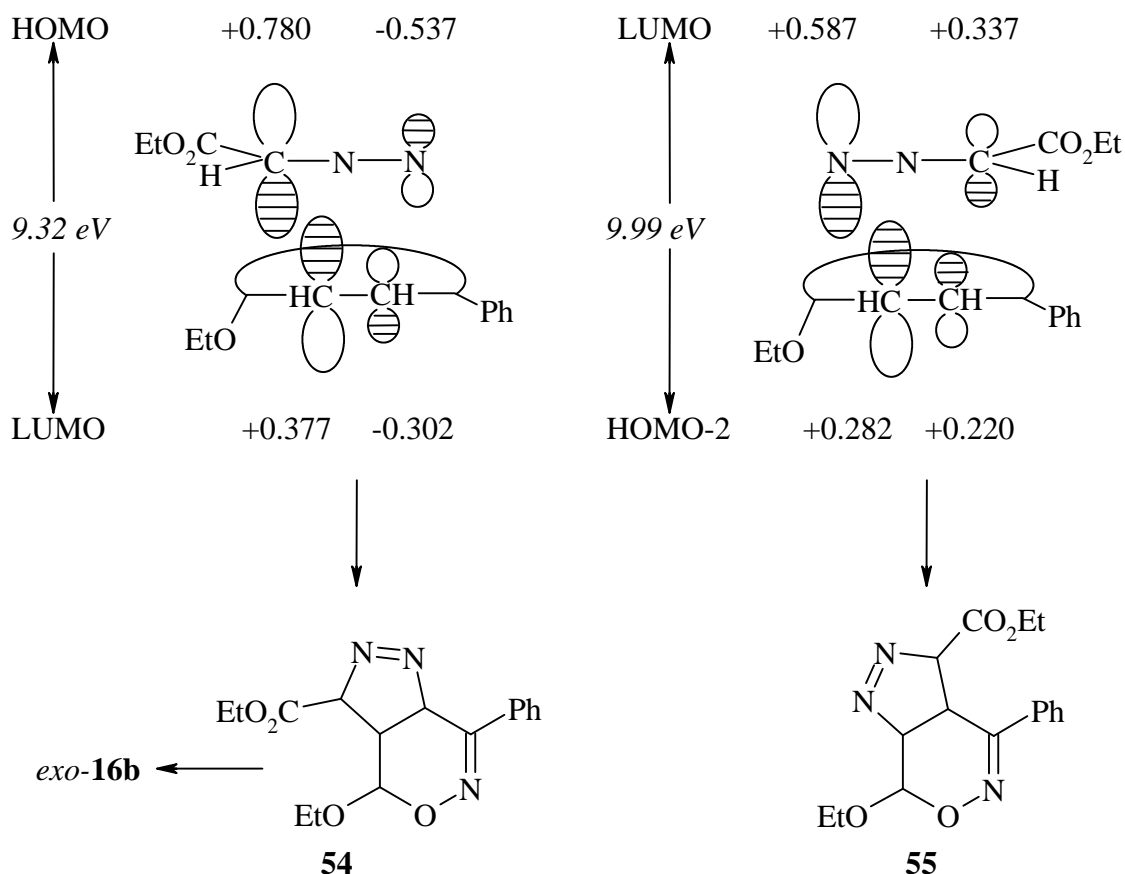
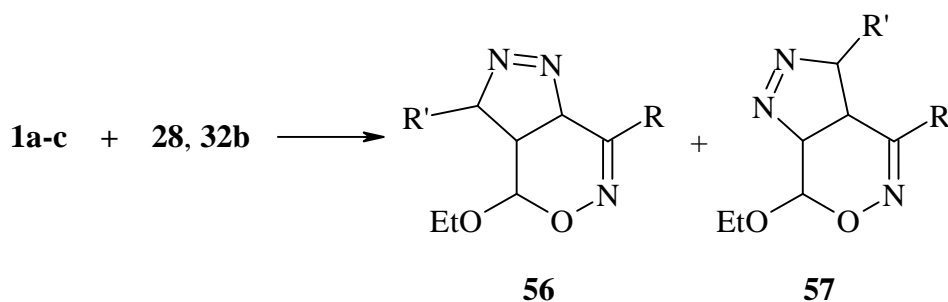


Abb. 20: Orbitalkoeffizienten und zu erwartende Regiochemie bei Reaktionen von **1a** mit **32b**

In der Tabelle 18 wurden die bisherigen Ergebnisse um die Resultate der gleichen Überlegungen mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1b** und **1c** erweitert. Analog Abbildung 17 und 18 wurde in einem ersten Schritt die Energiedifferenz der HOMOs und LUMOs angegeben, in den gleichen Zeilen wurden anschließend die zu den Orbitalen gehörenden Koeffizienten aufgelistet. Die Bindungen sollten zwischen den Paaren mit den beiden größten und den beiden kleinsten Orbitalkoeffizienten gebildet werden. Die sich daraus ergebenden Konstitutionen für die Cycloaddukte sind in der letzten Spalte angegeben. Betrachtet man nur die entscheidenden Wechselwirkungen mit den jeweils kleineren Energiedifferenzen zwischen den HOMOs und den LUMOs, so ergeben die jeweiligen Kombinationen der Dipole und Dipolarophile Bicyclen von der Struktur **56**. Experimentell wurden die tautomerisierten Verbindungen *exo*-**29a-c** und *exo*-**33a-d** mit den gleichen Verknüpfungen erhalten. Bei den Reaktionspaaren **1a/32b** und **1b/32b** ist die Aussagekraft allerdings geringer, da es sich hier um Cycloadditionen von Sustmann-Typ II handelt und die HOMO-LUMO-Wechselwirkung mit der etwas größeren Energiedifferenz der beteiligten Orbitale das experimentell nicht gefundene Konstitutionsisomer **57** favorisiert. Alle übrigen Cycloadditionen gehören den Sustmann-Typ I an.

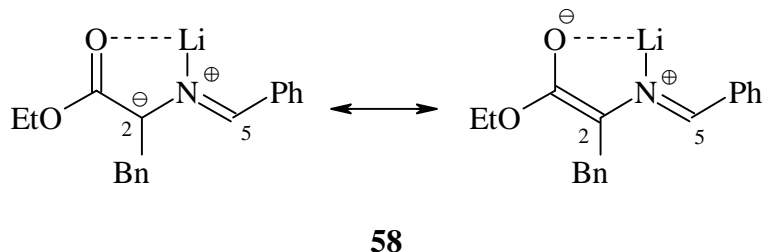
Tab. 18: Regiochemie der Cycloaddukte von **1b** bzw. **1c** mit **28** und **32b**

Orbitalenergien		Orbitalkoeffizienten				Vorhergesagte
HOMO / LUMO	Differenzen	Oxazin		Diazoverbindung		Konstitution
der Verbindungen		C-4	C-5	C-1	N-3	
1a / 28	11.05 eV	+0.220	+0.282	+0.471	+0.276	56
28 / 1a	8.30 eV	-0.302	+0.377	+0.752	-0.576	56
1b / 28	10.99 eV	+0.320	+0.418	+0.471	+0.276	56
28 / 1b	8.12 eV	-0.411	+0.535	+0.752	-0.576	56
1c / 28	11.29 eV	+0.332	+0.414	+0.471	+0.276	56
28 / 1c	7.80 eV	-0.357	+0.488	+0.752	-0.576	56
1a / 32b	9.99 eV	+0.220	+0.282	+0.337	+0.587	57
32b / 1a	9.32 eV	-0.302	+0.377	+0.780	-0.537	56
1b / 32b	9.93 eV	+0.320	+0.418	+0.337	+0.587	57
32b / 1b	9.14 eV	-0.411	+0.535	+0.780	-0.537	56
1c / 32b	10.23 eV	+0.332	+0.414	+0.337	+0.587	57
32b / 1c	8.82 eV	-0.357	+0.488	+0.780	-0.537	56

7.4 Quantenchemische Berechnungen mit dem Azomethinylid **58**

Das aus (*S*)-2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester (**48**) erzeugte Azomethinylid **58** war ein 1,3-Dipol vom Allyl Typ, der erfolgreich und regioselektiv mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a** und **1b** umgesetzt werden konnte. Durch die Deprotonierung mit DBU und Komplexierung mit Lithium entsteht ein 1,3-Dipol mit starrer, planarer Struktur und stark delokalisiertem π -System. In den Berechnungen wurden für Lithium die Parameter von Anders et al.^[63] verwendet.

Tab. 19: Orbitalenergien und -koeffizienten vom Azomethinylid **58**



Verbindung	Orbital	Orbital- energie	Orbitalkoeffizienten	
			C-2	C-5
58	LUMO	-0.36 eV	+0.102	+0.314
	HOMO	-7.40 eV	+0.675	-0.485

Das ausgedehnte konjugierte System schlägt sich bei **58** in einem kleinen Energieunterschied zwischen dem HOMO und dem LUMO nieder. Das System ist relativ elektronenreich, die HOMO-Energie liegt auf einem hohen Niveau. Die berechnete, planare Struktur wird am besten durch eine Formel mit Enolanteilstruktur wiedergegeben, der größere Orbitalkoeffizient im HOMO befindet sich an C-2, im LUMO am C-5.

In Abbildung 21 sind die Orbitalenergien des Dipols **58** und des 6*H*-1,2-Oxazins **1a** (Dipolarophil) wiedergegeben. Die Energiedifferenz von 6.94 eV zwischen dem HOMO des Dipols und dem LUMO des Dipolarophils machen diese zur wesentlich intensiveren Wechselwirkung bei der Cycloaddition. Im Vergleich zu den Ergebnissen bei den Diazoverbindungen ist die Energiedifferenz recht klein. Diese geringere Energiedifferenz spiegelt sich möglicherweise auch in den kurzen Reaktionszeiten wieder. Während die Umsetzungen mit den Diazoverbindungen über mehrere Tage verliefen, reagierten die Azomethinylide in wenigen Stunden ab.

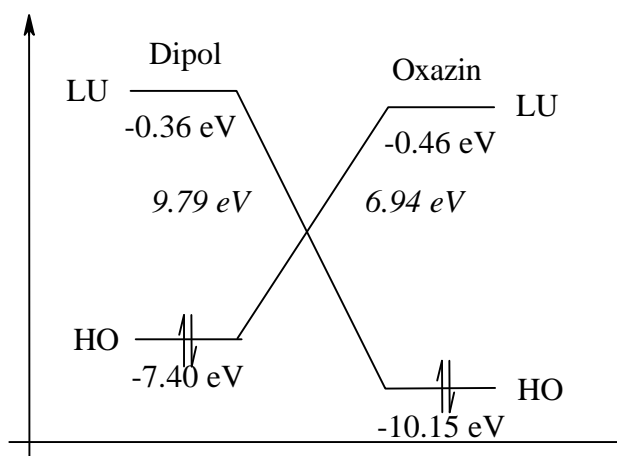


Abb. 21: Orbitalenergien der Verbindungen **1a** und **58** - Bestimmung der entscheidenden Wechselwirkung der Cycloaddition

Die Moleküle in der Abbildung 22 deuten die Regiochemie der Cycloaddukte an, wie sie anhand der Orbitalkoeffizienten zu erwarten sind. Die intensivere Wechselwirkung führt zu einer Übereinstimmung mit der Konstitution der isolierten Verbindung *exo*-**49a**. Die Wechselwirkung mit der deutlich größeren Energiedifferenz der Grenzorbitale würde zum Regioisomer führen. Da sich die beiden Energiedifferenzen um ca. 3 eV unterscheiden, ist der Einfluß dieser Wechselwirkung auf die Orientierung vom Dipol und Dipolarophil im Übergangszustand zu vernachlässigen.

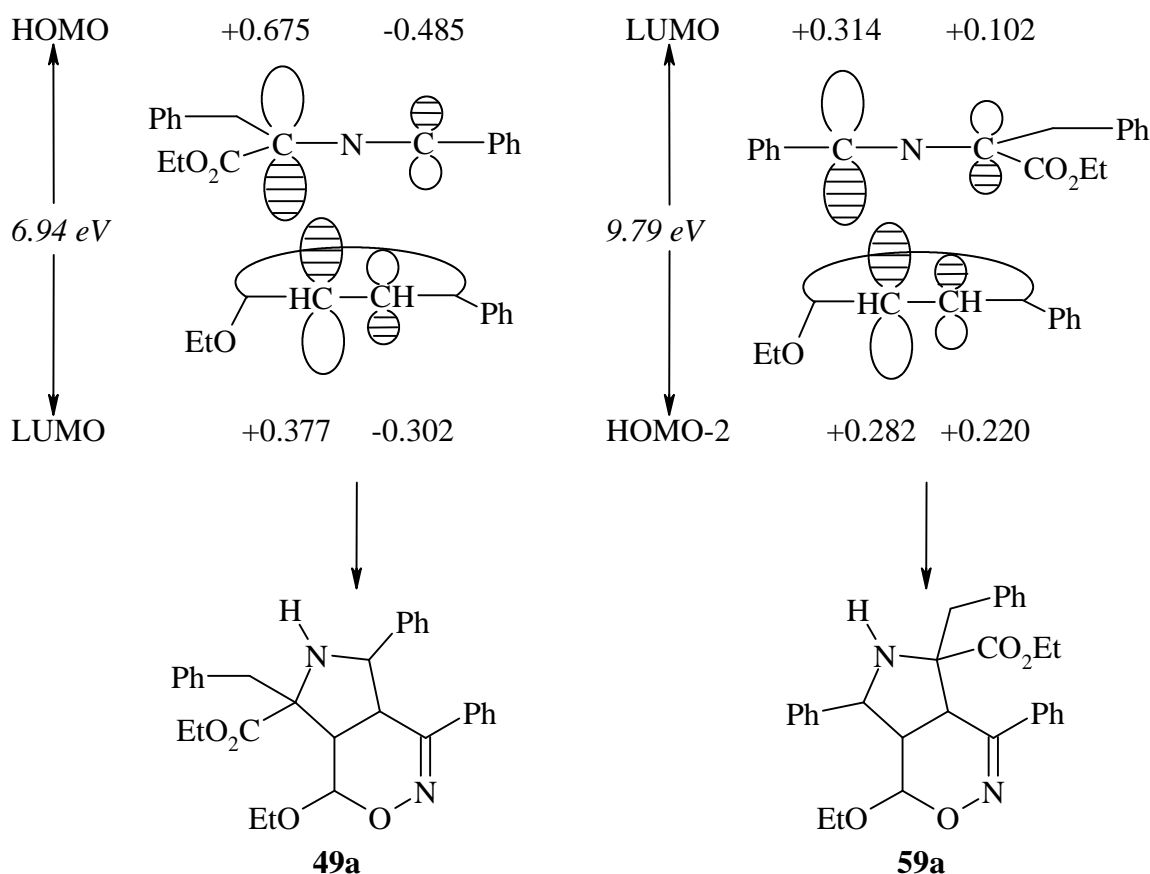
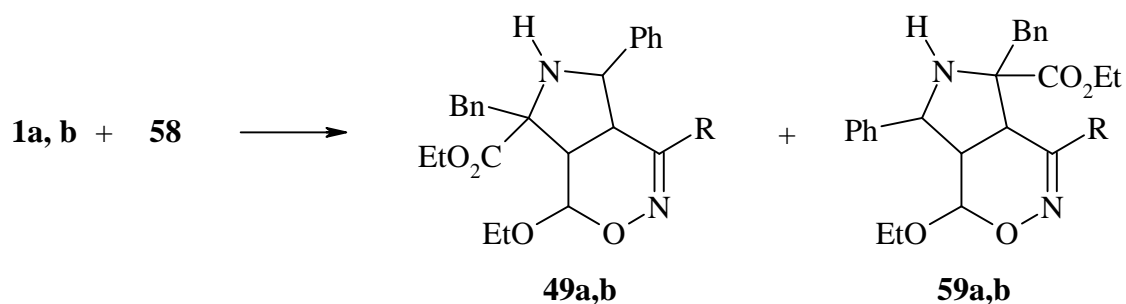


Abb. 22: Orbitalkoeffizienten und zu erwartende Regiochemie bei der Reaktion von **1a** mit **58**

Auch beim 6*H*-1,2-Oxazin **1b** stimmt die Regiochemie des vorhergesagten Produktes mit der Struktur der isolierten Verbindungen *exo*-**49b** überein (Tabelle 20). Diese Umsetzungen gehören nach Sustmann ebenfalls zu den Cycloadditionen vom Typ I. Die Betrachtung der beiden HOMO-LUMO-Paare mit den entsprechenden Orbitalkoeffizienten führt erneut zur Vorhersage unterschiedlicher Regioisomere. In Anbetracht der wesentlich kleineren Energiedifferenz zwischen dem HOMO vom Azomethinylid **58** und dem LUMO der 6*H*-1,2-Oxazine **1a** und **1b** sagt das Grenzorbitalmodell aber die richtigen Konstitutionen voraus.

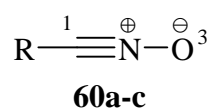
Tab. 20: Orbitalkoeffizienten und zu erwartende Regiochemie bei Reaktionen von **1a** und **1b** mit **58**



Orbitalenergien		Orbitalkoeffizienten				Berechnete
HOMO / LUMO	Differenzen	Oxazin		Azomethinylid		Konstitution
der Verbindungen		C-4	C-5	C-2	C-5	
1a / 58	9.79 eV	+0.220	+0.282	+0.102	+0.314	59a
58 / 1a	6.94 eV	-0.302	+0.377	+0.675	-0.485	49a
1b / 58	10.21 eV	+0.320	+0.418	+0.102	+0.314	59b
58 / 1b	8.69 eV	-0.411	+0.535	+0.675	-0.485	49b

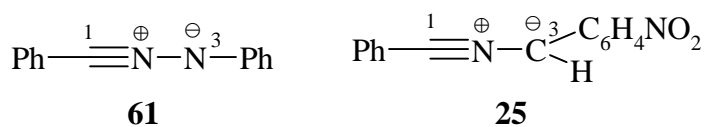
7.5 Betrachtung der Nitriliumbetaine

Die bisher präsentierten Cycloadditionen zeigen eine gute Übereinstimmung zwischen den theoretischen und experimentellen Ergebnissen. Für die meisten Umsetzungen stellte sich Fukui's Grenzorbitalmodell als eine einfache Methode für die Vorhersage der Regiochemie von 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit 6*H*-1,2-Oxazinen heraus. Daß man diese Ergebnisse jedoch nicht unreflektiert akzeptieren sollte, werden die entsprechenden Berechnungen mit den Nitriliumbetainen belegen.

Tab. 21: Orbitalenergien und -koeffizienten der Nitriloxide **60a-c**

Verbindung	Orbital	Orbital- energie	Orbitalkoeffizienten	
			C-1	O-3
60a	LUMO	1.25 eV	+0.599	+0.305
R = Et	HOMO	-10.25 eV	+0.583	-0.637
60b	LUMO	-0.30 eV	+0.204	+0.187
R = Ph	HOMO	-9.34 eV	+0.315	-0.358
60c	LUMO	-0.16 eV	+0.376	+0.292
R = CO ₂ Me	HOMO	-11.18 eV	+0.639	-0.650

Die Molekülorbitale der Nitriloxide liegen wie die der Diazoverbindungen auf relativ niedrigen Energieniveaus. In den aufgelisteten Molekülorbitalen unterscheiden sich die Beträge der Orbitalkoeffizienten am Kohlenstoffatom und am Sauerstoffatom nur geringfügig, wobei die etwas größeren Koeffizienten im LUMO an den Kohlenstoffatomen und im HOMO an den Sauerstoffatomen lokalisiert sind.

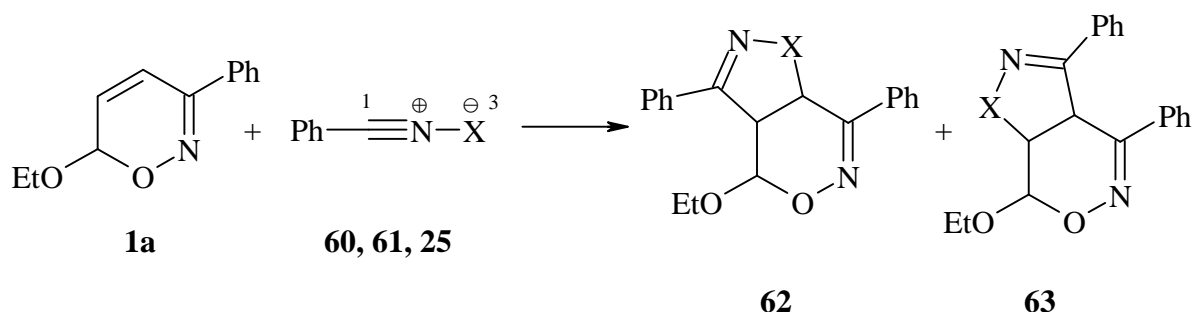
Tab. 22: Orbitalenergien und -koeffizienten vom Nitrilimin **61** und Nitrilylid **25**

Verbindung	Orbital	Orbital- energie	Orbitalkoeffizienten	
			C-1	N-3
61	LUMO	-0.59 eV	+0.251	+0.195
	HOMO	-8.19 eV	+0.390	-0.580
25	LUMO	-1.17 eV	+0.284	+0.107
	HOMO	-8.17 eV	+0.438	-0.630

Gegenüber den Nitriloxiden **60a-c** liegen die Grenzorbitale vom Diphenylnitrilimin (**61**) und Benzonitrilo-*p*-nitrophenylmethanid (**25**) durch den weniger elektronegativen Stickstoff bzw. Kohlenstoff sowie die beiden Arylsubstituenten auf höheren Energieniveaus. Die angegebenen Orbitalkoeffizienten in den HOMO und dem LUMOs unterscheiden sich deutlich. Die Geometrieoptimierungen führten bei allen fünf Nitriliumbetainen zu linearen Strukturen.

Anhand der Orbitalenergien und -koeffizienten wurden die erwarteten Konstitutionsisomere ermittelt. Damit Tabelle 23 durch die Menge der Daten für die Auswertungen nicht zu unübersichtlich wird, wurden die folgenden Betrachtungen auf die Reaktionen des 6*H*-1,2-Oxazins **1a** mit den 1,3-Dipolen mit Phenylsubstituenten beschränkt.

Tab. 23: Regiochemie der Cycloaddukte von **1a** mit verschiedenen Nitriliumbetainen



Orbitalenergien		Orbitalkoeffizienten				Vorhergesagte
HOMO / LUMO	Differenzen	Oxazin		1,3-Dipol		Konstitution
der Verbindungen		C-4	C-5	C-1	X-3	
1a / 60b	9.85 eV	+0.220	+0.282	+0.204	+0.187	62
60b / 1a	8.88 eV	-0.302	+0.377	+0.315	-0.358	63
1a / 61	9.56 eV	+0.220	+0.282	+0.251	+0.195	62
61 / 1a	7.73 eV	-0.302	+0.377	+0.390	-0.580	63
1a / 25	8.98 eV	+0.220	+0.282	+0.284	+0.107	62
25 / 1a	7.71 eV	-0.302	+0.377	+0.438	-0.630	63

Die letzte Spalte der Tabelle 23 gibt die Konstitution der Cycloaddukte wieder, wie sie anhand dieser Grenzorbitalbetrachtung zu erwarten wäre. Die gleichen Ergebnisse sind auch für die entsprechenden Molekülkombinationen mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1b** und **1c** bzw. den Nitriloxiden **60a** und **60c** zu erwarten, die hier nicht aufgelistet wurden. Alle Cycloadditionen

mit den Nitriliumbetainen gehören zum Sustmann-Typ I, bei dem sich die Vorhersagen der Regiochemie in den Cycloaddukten aus der Betrachtung der stärkeren Wechselwirkung zwischen dem HOMO vom 1,3-Dipol und dem LUMO vom 6*H*-1,2-Oxazin herleitet. Die berechneten Konstitutionen **63** für die Cycloaddukte stimmen nicht mit den tatsächlich erhaltenen Verbindungen (Struktur **62**) überein. Betrachtet man die weniger intensive Wechselwirkungen, so liefern die rechnerischen und experimentellen Ergebnisse die gleichen Resultate.

Bei einer genaueren Betrachtung der berechneten Werte des Nitriloxides **60b** fallen sowohl im HOMO, als auch im LUMO die kleinen Differenzen der beiden Orbitalkoeffizienten auf. Für die Übergangszustände zu den konstitutionsisomeren Cycloaddukten ergeben sich anhand der Gleichung von Fukui nur geringe Energieunterschiede, so daß diese elektronischen Effekte offenbar eine untergeordnete Rolle spielen. Sterische Abstoßungen haben nun anscheinend den entscheidenden Anteil an der hohen Regioselektivität der Cycloadditionen.^[64] Die Nitriloxide **60a-c** haben am substituierten Kohlenstoffatom C-1 einen größeren räumlichen Anspruch als am Sauerstoffatom. In den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** ist die sterische Hinderung an der C-C-Doppelbindung ebenfalls ungleich ausgeprägt. Auf den ersten Blick handelt es sich um ein 1,2-disubstituiertes Alken, doch sind die Zentren in den α -Positionen unterschiedlich hybridisiert. Am C-3 liegen alle Substituenten in der Ebene der Doppelbindung, so daß beide Seiten von C-4 durch den Substituenten abgeschirmt werden. Auf der anderen Seite führen die sp^3 -Hybridisierung von C-6 und der anomere Effekt zu einer pseudo-axialen Ausrichtung der 6-Ethoxygruppe. An diesem Ende der C-C-Doppelbindung schirmt der Alkoxyrest zwar eine Seite der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** vollständig ab, was die hohe Diastereoselektivität aller 1,3-dipolaren Cycloadditionen zur Folge hat, doch ist die Rückseite für die Nitriloxide **60a-c** ungehindert zugänglich. Im Übergangszustand richtet sich das Nitriloxid mit seinem sterisch stärker gehinderten Kohlenstoffatom in Richtung C-5 aus. Der Sauerstoff im 1,3-Dipol wird mit C-4 verknüpft, wie es die isolierten Verbindungen zeigen. Eine quantenchemische Begründung für diesen Effekt lieferten Houk *et al.* 1973 für andere Nitriloxidcycloadditionen.^[65]

Die Unterschiede zwischen den theoretischen und experimentellen Ergebnissen bei den Cycloadditionen des 6*H*-1,2-Oxazins **1a** mit Diphenylnitrilimin (**61**) und dem Benzonitril-*p*-nitrophenylmethanid (**25**) sind wahrscheinlich auf die Vereinfachungen mit der PM3-Methode zurückzuführen. Die Geometrieoptimierungen der 1,3-Dipole **25** und **61** mit dieser Methode führen zu linearen Strukturen. UV- und IR-Spektren belegen für diese beiden Nitriliumbetaine jedoch leicht gewinkelte Strukturen,^[66] die bei einigen stabilen Nitrilimininen durch

Röntgenstrukturdaten^[66] bewiesen werden konnten (CNN-Winkel zwischen 169 und 175°). Houk *et al.* konnten mit quantenchemischen Berechnungen auf höherem Niveau (HF/6-31G) diese Ergebnisse theoretisch bestätigen.^[67] In den HOMOs der gewinkelten Nitrilylide befindet sich der größte Orbitalkoeffizient am Nitril-Kohlenstoffatom. Folglich würde dieses Ende des 1,3-Dipols nach der Grenzorbitaltheorie mit dem C-5 der 6*H*-1,2-Oxazine verknüpft, was zu den gleichen Konstitutionsisomeren führen würde, die in der Praxis tatsächlich isoliert wurden. Bei den Nitrilimininen machten Huisgen *et al.* die Beobachtung, daß diese generell die gleichen Regioisomere wie die Nitriloxide bevorzugen.^[65]

7. 6 Fazit

Quantenchemische Berechnungen mit dem Grenzorbitalmodell erlaubten für die Cycloadditionen der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** mit verschiedenen 1,3-Dipolen eine meist sichere Vorhersage der Konstitutionen der Addukte. Beim Nitrilimin **61** und dem Nitrilylid **25** führen offenbar erst ab-initio-Berechnungen zur korrekten Wiedergabe der Geometrie. Die PM3-Methode ist somit für diese Verbindungen nicht ausreichend und führte über die fehlerhaften Orbitalkoeffizienten zu falschen Vorhersagen der Konstitutionen. Die Regiochemie der Cycloaddukte bei den Umsetzungen mit dem Diazoessigester **32b** und den Nitriloxiden **60** konnte mit der Grenzorbitalmethode nicht richtig abgeleitet werden.

8 Folgereaktionen der dargestellten Cycloaddukte

8.1 Hydrierungen der dargestellten Cycloaddukte

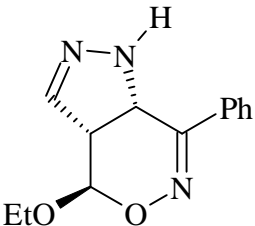
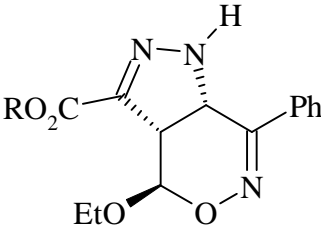
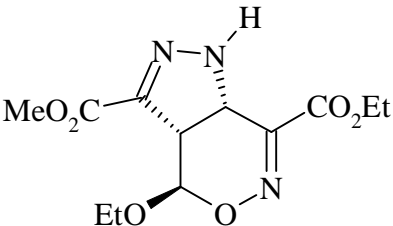
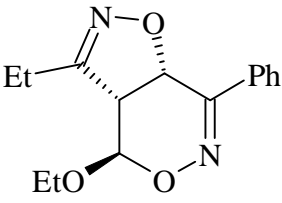
In den vorhergehenden Kapiteln wurden die durch 1,3-dipolare Cycloadditionen aufgebauten Bicyclen vorgestellt. Die geringe Bindungsenergie der N-O-Bindung sollte die selektive Ringöffnung zwischen den Positionen 1 und 2 im Oxazinring erlauben. Für die 4*H*- und 6*H*-1,2-Oxazine hat sich die Hydrogenolyse mit Wasserstoff unter Palladium-Katalyse^[20] bewährt, wobei 1,4-Aminoalkohole oder (durch Recyclisierung) Pyrrolderivate entstehen. Raney-Nickel, reagiert mit 6*H*-1,2-Oxazinen nur unter drastischeren Bedingungen.^[68] Die selektive Reduktion der C-N-Doppelbindung von 1,2-Oxazinen wird gewöhnlich mit Natriumcyanoborhydrid/Essigsäure^[69] erreicht, wobei Carbonylfunktionen, Nitrogruppen und Halogenide unter den gewählten Reaktionsbedingungen gewöhnlich nicht reduziert werden.

Die Hydrierungen der Cycloaddukte wurden nach literaturbekannten Vorschriften durchgeführt (Tabelle 25). Raney-Nickel erwies sich als ein zu schwacher Katalysator für die Reduktionen,

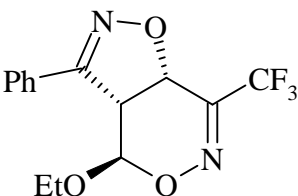
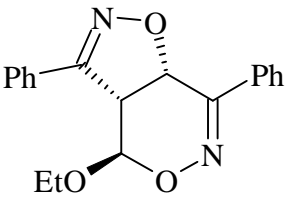
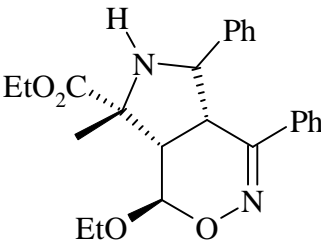
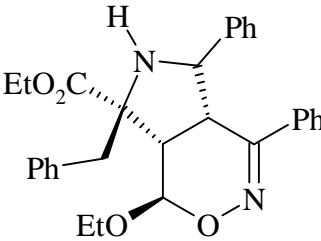
so daß die Verbindung *exo*-**33b** selbst unter Hochdruck (100 atm) nicht umgesetzt werden konnte. Palladium-Kohle, dem erfolgreichsten Katalysator für die Hydrogenolyse von 4*H*- und 6*H*-1,2-Oxazinen, katalysierte nicht ausreichend selektiv und führte zu komplexen Produktgemischen. Durch die Vergiftung mit Bariumcarbonat erhält man einen weniger reaktiven Palladiumkatalysator. Die Hoffnung, mit diesem Katalysator eine definierte Zwischenstufe zu erreichen, wurde jedoch nicht erfüllt. Das Palladium ist nun nicht mehr in der Lage, die Hydrogenolyse der bicyclischen Oxazine zu katalysieren.

Ausgewählte Bor- und Aluminiumverbindungen reduzierten die Bicyclen ebenfalls nicht in der erhofften Weise. Hydroborierungen mit Boran und Catecholboran sowie Reduktionen mit Natriumborhydrid und Natriumcyanoborhydrid führten zu komplexen Produktgemischen. Lithiumaluminiumhydrid zersetzte den Bicyclus *exo*-**29**.

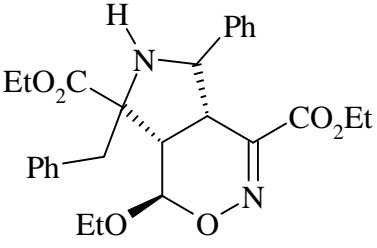
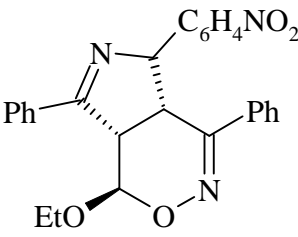
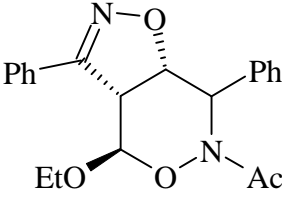
Tab. 25: Zusammenstellung der erfolglosen Experimente zur Reduktion von Cycloaddukten der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** (A: Das Edukt wurde wieder isoliert; B: Komplexes Produktgemisch, säulenchromatographische Reinigung erfolglos; C: Sehr komplexes Produktgemisch, keine Reinigung versucht).

Edukt	Reaktionsbedingungen	Resultat
 <i>exo</i> - 29a	- BH ₃ ·THF, RT - NaCNBH ₃ , HOAc, RT - LiAlH ₄ , Et ₂ O, RT	B B C
 <i>exo</i> - 33a : R = Me <i>exo</i> - 33a : R = Et	- H ₂ / Pd-C, EtOH, RT - H ₂ / Pd-C / BaCO ₃ , EtOH, RT - H ₂ / Pd-C / 2N HCl, MeOH, RT - H ₂ / Ra-Ni, MeOH, RT bis Rückfl. - H ₂ / Ra-Ni / 100 atm, MeOH, RT - H ₂ / Ra-Ni / B(OMe) ₃ , MeOH / H ₂ O, RT - NaCNBH ₃ , HOAc, RT	B A C A A A B
 <i>exo</i> - 33c	- H ₂ / Pd-C, MeOH, RT - NaBH ₄ , EtOH, -78 °C – RT	B C
 <i>exo</i> - 4a	- H ₂ / Pd-C, EtOH, RT	B

Tab. 25 (Fortsetzung): Zusammenstellung der erfolglosen Experimente zur Reduktion von Cycloaddukten der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** (A: Das Edukt wurde wieder isoliert; B: Komplexes Produktgemisch, säulenchromatographische Reinigung erfolglos; C: Sehr komplexes Produktgemisch, keine Reinigung versucht).

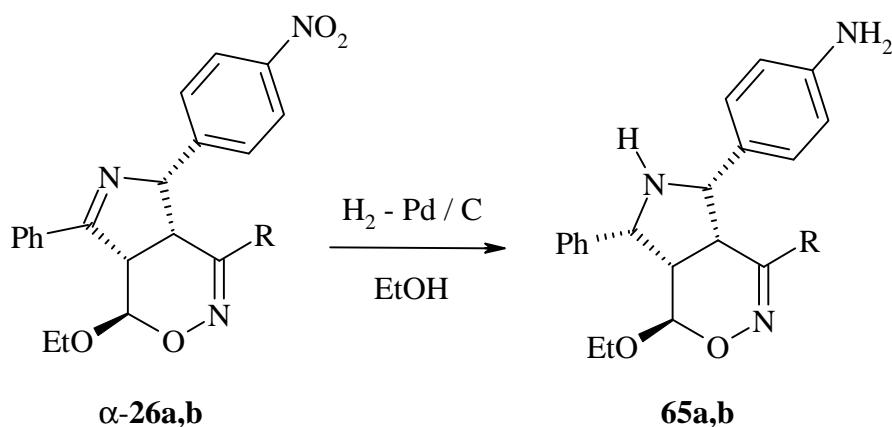
 <p><i>exo</i>-13c</p>	- H ₂ / Pd-C, MeOH, RT	B
 <p><i>exo</i>-13a</p>	- H ₂ / Pd-C, MeOH, RT	B / C
	- H ₂ / Pd-C, HOAc, RT	B
	- H ₂ / Pd-C, 2N HCl, EtOH, RT	C
	- H ₂ / Pd-C, KOH, EtOH, RT	B
	- H ₂ / Ra-Ni, MeOH oder EtOH, RT	A / C
	- BH ₃ ·THF, THF, RT	B
	- NaBH ₄ , EtOH, RT	A / C
	- Catecholboran, THF, RT bis Rückfl.	B
 <p><i>exo</i>-46b</p>	- H ₂ / Pd-C, EtOH, RT	C
	- H ₂ / Pd-C, 2N HCl, EtOH, RT	B
	- H ₂ / Ra-Ni, EtOH, RT	C
	- NaCNBH ₃ , HOAc, RT	B
 <p><i>exo</i>-49b</p>	- H ₂ / Pd-C, EtOH, RT	B
	- H ₂ / Pd-C, HOAc, RT	B
	- NaCNBH ₃ , HOAc, RT	B

Tab. 25 (Fortsetzung): Zusammenstellung der erfolglosen Experimente zur Reduktion von Cycloaddukten der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** (A: Das Edukt wurde wieder isoliert; B: Komplexes Produktgemisch, säulenchromatographische Reinigung erfolglos; C: Sehr komplexes Produktgemisch, keine Reinigung versucht).

 <p><i>exo</i>-49b</p>	- H ₂ / Pd-C, EtOH, RT	C
 <p>α-26a</p>	- NaCNBH ₃ , HOAc, RT	B
 <p><i>exo</i>-64</p>	- NaCNBH ₃ , HOAc, RT	A

Die Cycloaddukte der Nitrilylide α -**26a** und α -**26b** konnten dagegen erfolgreich mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium reduziert werden. Sowohl die C-N-Doppelbindung im Fünfring, als auch die Nitrogruppen am Aromaten wurden hydriert (Gleichung 22). Die beiden Amine **65a** und **65b** konnten mit 90 % bzw. 35 % Ausbeute diastereoisomerenrein isoliert werden.

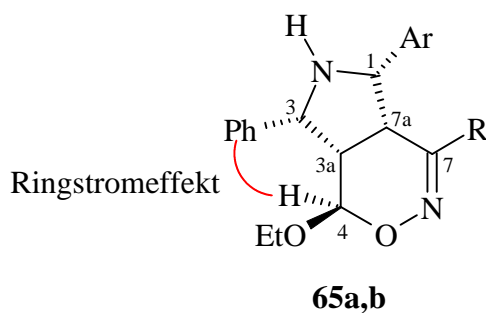
Gl. 22:



Tab. 26:

V.-Nr.	R	Zeit	Produkt	Ausbeute
34	Ph	17 h	65a	90 %
35	CO ₂ Et	4 h	65b	35 %

Die Konstitutionen der Verbindungen **65a** und **65b** ergeben sich aus den Kernresonanzspektren. Die chemischen Verschiebungen der Protonen und Kohlenstoffatome direkt am Bicyclus decken sich sehr gut mit den Werten der Cycloaddukte **39a** und **39b** mit den Azomethinylden (Siehe Tabelle 40 und 41).



Einzig die Wasserstoffatome an C-4 sind bei **65a** und **65b** gegenüber *exo*-**49a** und *exo*-**49b** merklich ins Hochfeld verschoben (R = Ph: $\delta = 4.64$ gegenüber 5.15 bzw. R = CO₂Et: $\delta = 4.52$ gegenüber 5.08) und deuten auf den Einfluß des Phenylsubstituenten in der 3-Position hin. Charakteristisch für den *p*-Aminophenylsubstituenten sind im ¹H-NMR die ins Hochfeld verschobenen Dubletts für zwei der vier Protonen am Aromaten (**65a**: $\delta = 6.34$ bzw. **65b**: $\delta =$

6.61) sowie die Signale für die ipso-Kohlstoffatome im ^{13}C -NMR (**65a**: $\delta = 145.6$ und 129.2 bzw. **65b**: $\delta = 146.1$ und 128.2).

Unter den gewählten Reaktionsbedingungen ist eine Konfigurationsänderung der Verbindungen **65a** und **65b** an den Positionen 1, 3a, 4 und 7a auszuschließen, so daß die Konfigurationen der Edukte **a-26a** und **a-26b** bei den hydrierten Produkten **65a** und **65b** übernommen werden muß. Der Bicyclus in den Edukten **a-26a** und **a-26b** ist gewinkelt, wobei der Arylsubstituent an C-1 die konkave Seite zusätzlich abschirmt, während auf der konvexen Seite nur die Ethoxygruppe steht und somit leichter zugänglich ist. Der Wasserstoff greift deshalb die sterisch weniger gehinderte konvexe Seite an, so daß der Phenylrest an C-3 durch die Hydrierung auf die konkave Seite des Bicyclus gedrückt wird. Die resultierende räumliche Nähe des Phenylsubstituenten am C-1 zu 4-H drückt sich im ^1H -NMR-Spektrum durch die oben erwähnte Hochfeldverschiebung von 4-H aus.

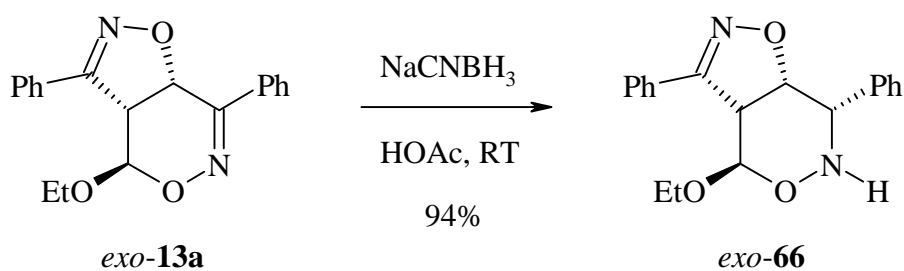
Nach vielen mißlungenen Versuchen, die Cycloaddukte der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** mit Wasserstoff unter Katalyse von Palladium (Tabelle 25) zu reduzieren, konnten die beiden Produkte **a-26a** und **a-26b** erfolgreich umgesetzt werden. Dieses positive Ergebnis könnte mit der schlechten Löslichkeit von **65a** und **65b** in Ethanol zu begründen sein, aus dem die beiden Verbindungen umkristallisiert werden können. Nach der Reduktion der Nitrogruppe und der einen C-N-Doppelbindung fallen die Verbindungen **65a** und **65b** aus dem Alkohol aus und können als Feststoff nicht mehr weiterreagieren. Eine Hydrogenolyse des 1,2-Oxazinringes, wie sie gewöhnlich bei der Katalyse mit Palladium beobachtet wird, ist dann offenbar nicht mehr möglich.

8.2 Reduktionen von 1,2-Oxazinen mit Natriumcyanoborhydrid

Wie bei den Palladium-katalysierten Hydrogenolysen verliefen die Reduktionen mit Natriumcyanoborhydrid wegen der hohen Reaktivität der eingesetzten Bicyclen nur selten ausreichend selektiv. Reduzierte Cycloaddukte konnten nur isoliert werden, wenn das Hydridreagenz die cyclischen Oxime zwar zu Hydroxylaminen reduzieren konnte, aber die Reduktionskraft für die Spaltung der N-O-Bindung nicht mehr ausreichte. Stoppte die Hydrierung nicht auf der Stufe der cyclischen Hydroxylaminderivate, konnte aus den komplex zusammengesetzten Rohprodukt keine Verbindung isoliert werden.

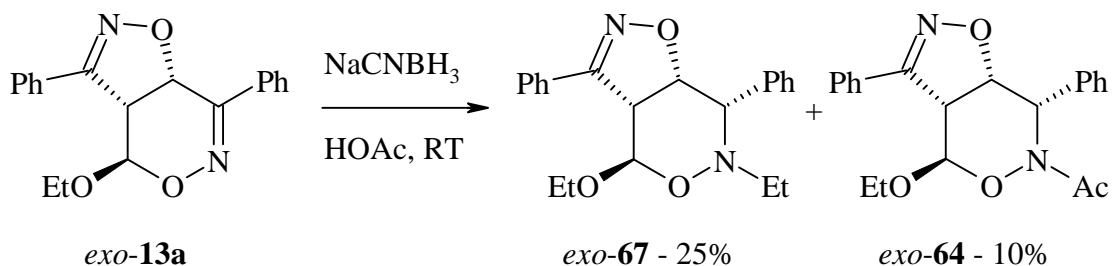
Für die Umsetzung wurde der Bicyclus *exo*-**13a** in Eisessig gelöst und mit einem Überschuß an Natriumcyanoborhydrid portionsweise im Abstand von mindestens zweieinhalb Stunden versetzt. Das Produkt *exo*-**66** wurde ohne weitere Reinigung in sehr guter Ausbeute diastereoisomerenrein isoliert (Gleichung 23).

Gl. 23:



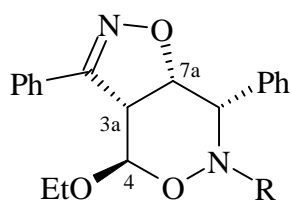
Zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Umsetzung in einem größeren Maßstab wiederholt, wobei die Zugabe von Natriumcyanoborhydrid erneut in Portionen, aber in längeren Abständen von acht Stunden erfolgte. Beim Aufarbeiten wurde zum Neutralisieren 2N Natronlauge eingesetzt. Bei diesem Wiederholungsversuch lag die Gesamtausbeute der isolierten Verbindungen mit 35 % wesentlich niedriger als beim ersten Experiment. *Exo-66* wurde nicht gefunden, dagegen wurden *exo-67* und *exo-64* mit 25 % bzw. 10 % isoliert (Gleichung 24).

Gl. 24:

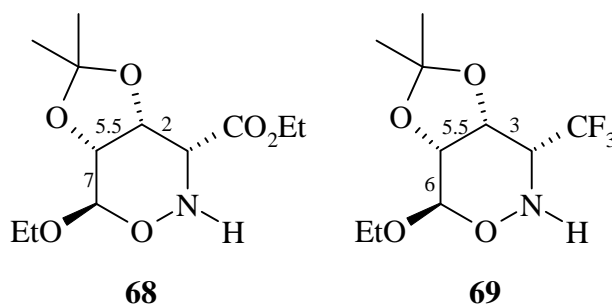


Die chemischen Verschiebungen der Verbindungen *exo-66*, *exo-67* und *exo-64* liegen etwa im gleichen Bereich. Abweichend wandern im $^1\text{H-NMR}$ die Resonanzfrequenzen für die Wasserstoffatome an der Position 7 von *exo-67* über *exo-66* zu *exo-64* immer weiter ins tiefe Feld. Im $^{13}\text{C-NMR}$ ist die Tendenz für C-7 gegenläufig.

Tab. 27: Kopplungskonstanten in den Verbindungen *exo-66*, *exo-67*, *exo-68*

	<i>exo-67</i>	<i>exo-66</i>	<i>exo-64</i>
R	Et	H	Ac
$J_{4\text{-H}/3\text{a-H}}$	8.2 Hz	8.0 Hz	1.4 Hz
$J_{3\text{a-H}/7\text{a-H}}$	7.6 Hz	7.5 Hz	9.3 Hz
$J_{7\text{a-H}/7\text{-H}}$	3.0 Hz	2.7 Hz	5.9 Hz

Die Kopplungskonstanten von *exo-66* und *exo-67* (Tabelle 27) zeigen gute Übereinstimmungen mit ähnlichen literaturbekannten Verbindungen^[32] **68** und **69**, so daß bei allen vier Verbindungen ähnliche Diederwinkel zwischen den vicinalen Protonen und damit ähnliche Konformationen für die Moleküle angenommen werden können.



Die Kopplungskonstanten zwischen 4-H, 3a-H, 7a-H und 7-H lassen bei *exo-67* und *exo-66* eine andere Konformation als bei *exo-64* vermuten. Wegen der großen Kopplungskonstante von ca. 8.1 Hz zwischen 4-H und 3a-H in den Verbindungen *exo-67* und *exo-66* sollten die beiden betroffenen Protonen beide annähernd axial stehen. Die Kopplungskonstante von 2.7 bzw. 3.0 Hz zwischen 7-H und 7-H sprechen dagegen für eine äquatorial/äquatorial der äquatorial/axiale Stellung (Tabelle 27). Beides spricht bei den Verbindungen *exo-67* und *exo-66* für eine Konformation, wie sie in der Abbildung 22 angegeben ist. Sowohl der Ethoxyrest an C-4, als auch der Phenylsubstituent an C-7 stehen äquatorial. Wird für die Verbindung *exo-64* das angegebene Konformationsisomer angenommen (Abbildung 22), so liegen die Kopplungen zwischen 3a-H und 4-H (äquatorial/äquatorial) sowie 7-H und 7a-H (äquatorial/axial) mit 1.4 bzw. 5.9 Hz in einer geeigneten Größenordnung. Die drei energetisch ungünstigen axialen Positionen der Substituenten am Sechsring werden dabei teilweise von

dem anomeren Effekt der Ethoxygruppe aufgewogen. Ausschlaggebend für die Änderung der Konformation sind offenbar die verschiedenen Reste am Stickstoff.

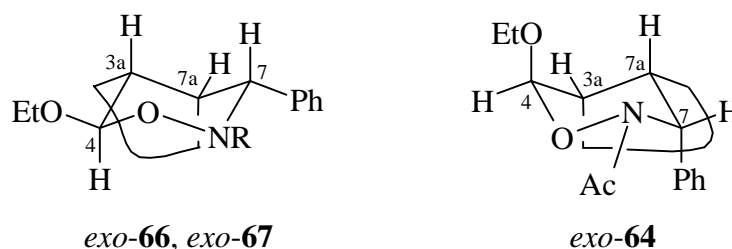
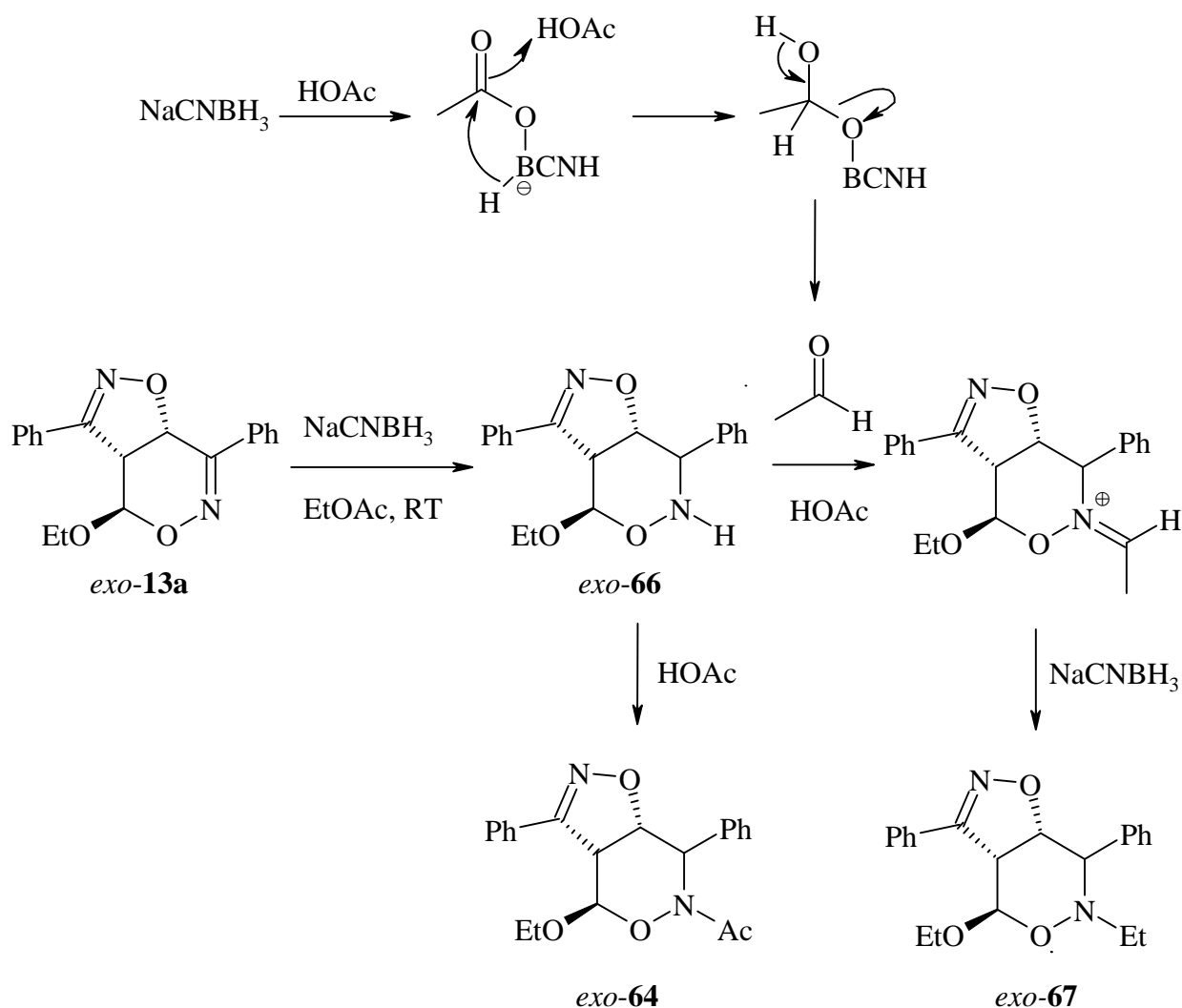


Abb. 22: Konformationen der Verbindungen *exo-66*, *exo-67* und *exo-64*

Bei der Reduktion von *exo-13a* mit Natriumcyanoborhydrid in Essigsäure wurde die Bildung von *exo-66* erwartet. Entsprechende Synthesen von Tetrahydro-1,2-oxazinen aus 4-*H*- und 6-*H*-1,2-Oxazinen wurden bereits publiziert.^[69, 71] Folgereaktionen von *exo-66* führten zu den ethyl- und acetylsubstituierten Derivaten *exo-67* und *exo-64*. Letzteres ist ein Amid der Essigsäure und kann durch eine Acylierung von *exo-66* entstanden sein. Bei der Reduktion von Iminen mit Natriumcyanoborhydrid treten ethylsubstituierte Verbindungen wie *exo-67* normalerweise nicht auf, man hätte sie eher bei der Verwendung von Natriumborhydrid erwartet.^[72] Die wenigen Beispiele für die Reduktion von Iminen zu Ethyl-dialkylaminen durch die Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid in Kombination mit Essigsäure liefern Shertzer *et al.*^[73] (Reduktion von 5,10-Dihydro[1,2-*b*]indol) und Jacobsson *et al.*^[74] (Reduktion einer Benzyliminfunktion bei einer längeren Synthesesequenz). Für die Umsetzung mit Natriumcyanoborhydrid wird derselbe Mechanismus angenommen werden, wie ihn Gribble^[72] für die Reduktionen mit Natriumborhydrid formuliert hat (Gleichung 25). Die Essigsäure wird durch das Natriumcyanoborhydrid zum Acetaldehyd reduziert und dieser reagiert mit *exo-66* in einer typischen reduktiven Aminierungssequenz zu *exo-67*.

Gl. 25:



Für die unterschiedlichen Reaktionsprodukte in den beiden Experimenten können nicht die Essigsäure und das Cycloaddukt *exo*-13a verantwortlich sein. Die Säure wurde der gleichen Charge entnommen und *exo*-13a entstammte in beiden Versuchen der gleichen Fraktionen. Den Ausschlag für die unterschiedliche Produktbildung könnten verschiedene Chargen an Natriumcyanoborhydrid, das zu langsamer Zersetzung neigt, oder unterschiedlich lange Wartezeiten zwischen den Zugaben des Reduktionsmittels (langsame Bildung des Acetaldehydes) gegeben haben. Die genaue Ursache konnte nicht geklärt werden.

8.3 Verseifungen

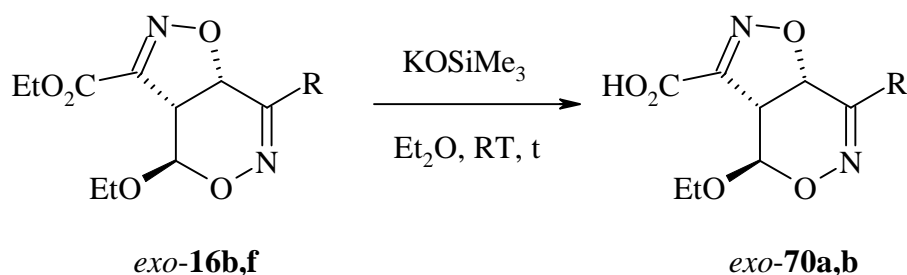
Da die Reduktionen nicht zu den gewünschten Ergebnissen geführt hatten, wurde bei den Cycloaddukten *exo*-16b und *exo*-16f versucht, den Fünfring durch nichtreduktive Umsetzungen zu öffnen, ohne die stereogenen Zentren am Sechsring zu epimerisieren. Aus *exo*-16b und *exo*-

16f sollten durch eine Verseifung des Esters mit nachfolgender Decarboxylierung die α -Hydroxynitrile entstehen.^[34]

Für die Hydrolyse der Ester *exo*-**16b** und *exo*-**16f** wurde eine Methode von Laganis und Chenard^[75] angewandt, wobei die Bicyclen in Diethylether gelöst und mit Kaliumtrimethylsilanolat versetzt werden. Die Umsetzung ist bei Zimmertemperatur innerhalb einer Stunde beendet.

Die Ausbeuten der milden Reaktionen waren beim Phenylderivat *exo*-**70a** sehr gut, wohingegen die Isolierung von *exo*-**70b** nur mit mäßigen Ausbeuten gelang. Es erfolgte keine Epimerisierung bei der Umsetzung, die Säuren wurden diastereoisomerenrein dargestellt. Nebenprodukte wurden bei diesen Umsetzungen nicht gebildet, die Verbindung *exo*-**16d** führte unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu einem komplexen Produktgemisch, dessen Trennung nicht gelang.

Gl. 26:



Tab. 28: Verseifungen der Cycloaddukte *exo*-**16b** und *exo*-**16f**

V.-Nr.	R	Zeit	Verbindung	Ausbeute
39	Ph	1 h	<i>exo</i> - 70a	100 %
40	CF ₃	1 h	<i>exo</i> - 70b	63 %

8.4 Decarboxylierungen

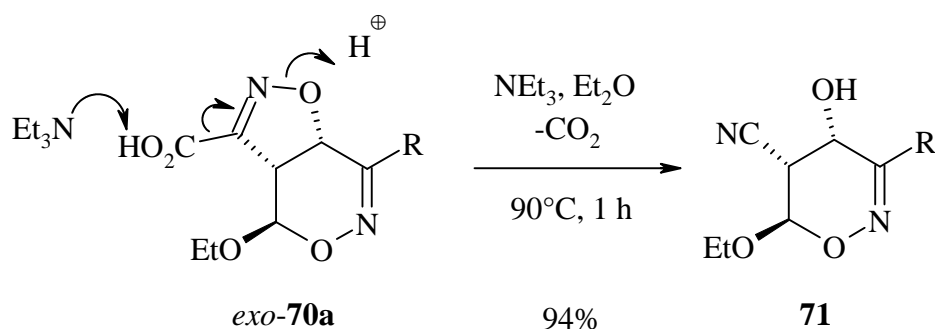
Für die Decarboxylierung der dargestellten 3-Carbonsäure-4,5-dihydroisoxazolderivate *exo*-**70a** und *exo*-**70b** wird eine nur geringe Aktivierungsenergie benötigt. Das „vorgebildete“ Kohlendioxid in der Säurefunktion und die hohe Elektronegativität des Sauerstoffatoms im

Fünfring führen zu einer Elektronenverschiebung unter Spaltung der N-O-Bindung.^[34] Die entstandenen α -Hydroxynitrile sind *cis*-konfiguriert und über andere Synthesewege nur schwer darzustellen (Gleichung 27).

Für die Ringöffnung wird die Verbindung *exo*-**70a** in Diethylether gelöst und zusammen mit Triethylamin in einem verschließbaren, druckbeständigen Rohr auf 90 °C erhitzt.

Die nach extraktiver Aufarbeitung erhaltene Verbindung **71** war bereits als Rohprodukt sehr sauber. Sie wurde in sehr guter Ausbeute und diastereomerenrein isoliert; Nebenprodukte wurden nicht beobachtet.

Gl. 27:



Die Konfiguration von **71** konnte wegen der schlechten Löslichkeit dieser Verbindung nicht durch zweidimensionale Kernresonanzspektroskopie (NOESY) bestimmt werden. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, daß die Ethoxygruppe bei 6-Alkoxy-4*H*-1,2-oxazinen durch den anomeren Effekt eine axiale Position einnimmt und unter den gewählten Reaktionsbedingungen keine Epimerisierung an C-4 oder C-6 erfolgen kann. Durch die Aktivierung mit der Nitrilgruppe könnte aber das Triethylamin an C-5 von **71** deprotonieren und zu einer Epimerisierung führen. Die Isolierung nur eines Diastereoisomers bei der Umsetzung macht eine Konfigurationsumkehr allerdings unwahrscheinlich. Die Kopplungskonstanten mittlere Größe der Verbindungen **71** ($J_{H-4/H-5} = 5.4$ Hz, $J_{H-5/H-6} = 5.9$ Hz) sprechen bei einem Vergleich mit Kopplungskonstanten literaturbekannter 4*H*-1,2-Oxazine^[76] für die in Abbildung 23 angegebene Konfiguration und Konformation und gegen eine Epimerisierung. Nach einer Inversion der Konfiguration an C-5 sollten sowohl 4-H als auch 5-H pseudo-axial stehen und die vicinale Kopplungskonstanten einen Wert zwischen 10 und 12 Hz annehmen.^[76]

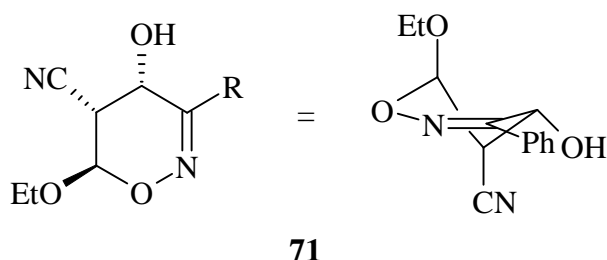


Abb. 23: Konfiguration und Konformation der Verbindung **71**

Diese Überlegungen werden unterstützt durch den Vergleich der ähnlichen Kopplungskonstanten von **71** mit den Werten der literaturbekannten Verbindungen **72** und **73**^[11] gleicher Konfiguration (Abbildung 24). Die Abweichungen könnten sich durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Nitril- und der Hydroxylgruppe ergeben.

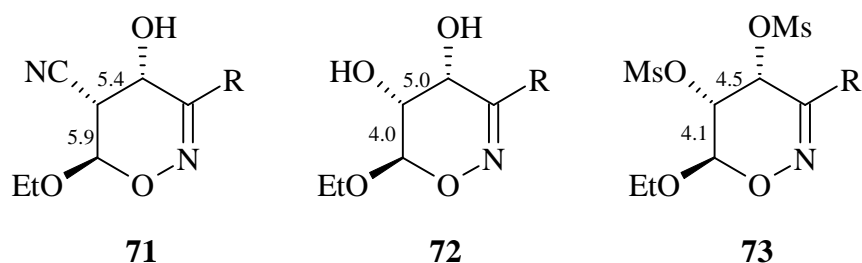


Abb. 24: Bestimmung der Konfiguration von **71** durch Vergleich mit **72** bzw. **73**

Die Verbindungen *exo*-**16c** und *exo*-**70b** wurden umgesetzt, ohne daß im Produktgemisch eine Verbindung identifiziert werden konnte. Eine Wiederholung der Versuche wurde aus Zeitgründen nicht unternommen.

9 Halogenierungen von 6*H*-1,2-Oxazinen und Palladium-katalysierte Folgereaktionen

9.1 Chlorierung und Bromierung der 6*H*-1,2-Oxazine

Im Kapitel 1 wurden die Cycloadditionen von Propionitriloxid (**3**) mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a** und **1c** besprochen. Eine Umsetzung von 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6*H*-1,2-oxazin (**1b**) mit dem Nitriloxid **3** konnte unter den gleichen Reaktionsbedingungen nicht realisiert werden, stattdessen wurde das 4-Chlor-6-ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6*H*-1,2-oxazin (**11a**) erhalten. Zur

Synthese von Ethylchlorformoxim (**8**), dem Vorläufer vom Nitriloxid **3**, wurde Chlorgas im Überschuß eingesetzt und führte bei der Reaktion zur Halogenierung.

Es gibt bisher nur wenige 4-Chlor-6*H*-1,2-oxazine, obwohl halogenierte Olefine wegen möglicher Palladium-katalysierter Kupplungsreaktionen ein großes, synthetisches Potential besitzen. Bei allen bisher publizierten Synthesen erfolgte die Einführung des Halogens vor der Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau der halogenierten 6*H*-1,2-Oxazine.^[21,22]

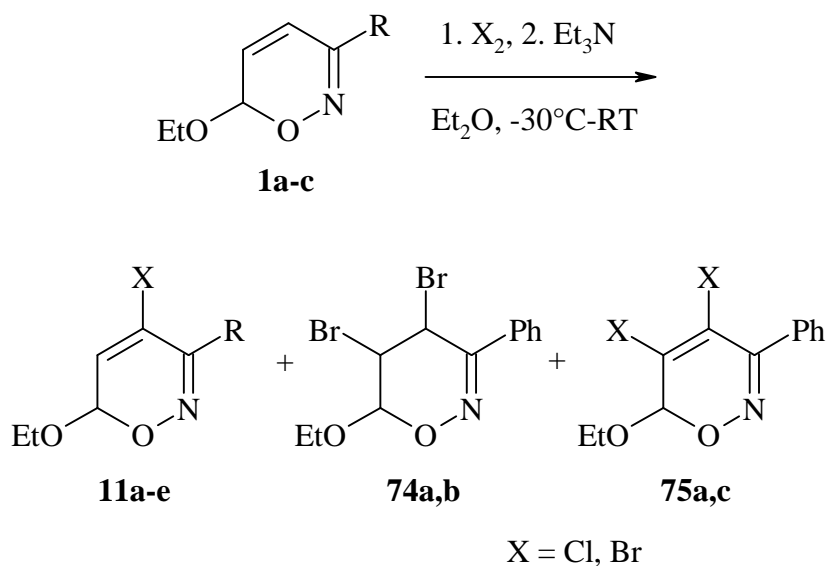
Bei den Chlorierungen der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** wurden die Reaktionsbedingungen der Cycloadditionen mit Ethylnitriloxid (**3**) übernommen, ohne Propanaloxim (**6**) in den Ansatz zu geben. Bei der Durchführung wurde der Ether bei –20 bis –30 °C mit Chlorgas gesättigt. Anschließend wurde die Gaszufuhr unterbrochen und eines der 6*H*-1,2-Oxazine zugegeben. Nach dem Verbrauch des Eduktes (ca. 2 Stunden) wurde eine etherische Triethylaminlösung hinzugefügt. Wegen der schlecht dosierbaren Generierung des Chlorgases aus Kaliumpermanganat und Salzsäure wurde das Triethylamin in einem großen Überschuß verwendet.

Die Umsetzungen mit Brom gestalteten sich insofern etwas einfacher, als bei der Zugabe des flüssigen Halogenids genau 1.5 Äquivalente zudosiert werden konnten.

Die aus den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a** und **1b** erhaltenenen Halogenide **11a-d** konnten nach der säulenchromatographischen Reinigung mit Ausbeuten im Bereich von 70 bis 85 % isoliert werden. Nebenprodukte wurden nur bei den Phenylderivaten beobachtet. Von dem 4,5-Dibrom-6-ethoxy-3-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2-oxazin (**74**) wurde ein Diastereoisomeren-gemisch, bestehend aus zwei Isomeren, mit einer Gesamtausbeute von 7 % isoliert. Beide Dihalogenide **74** treten im Rohprodukt zu etwa gleichen Anteilen auf. Bei dem phenylsubstituierten 6*H*-1,2-Oxazin **1a** bildeten sich außerdem die dihalogenierten 6*H*-1,2-Oxazine **75a** und **75c** in Ausbeuten von 13 bzw. 3 %.

Das 4-Brom-6-ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**) konnte nach der säulenchromatographischen Reinigung nur mit einer Ausbeute von 44 % isoliert werden, obwohl im Spektrum vom Rohprodukt nur dieses Oxazin zu erkennen ist.

Gl. 28:

Tab. 29: Ausbeuten der Halogenierungen der 6H-1,2-Oxazine **1a-c**

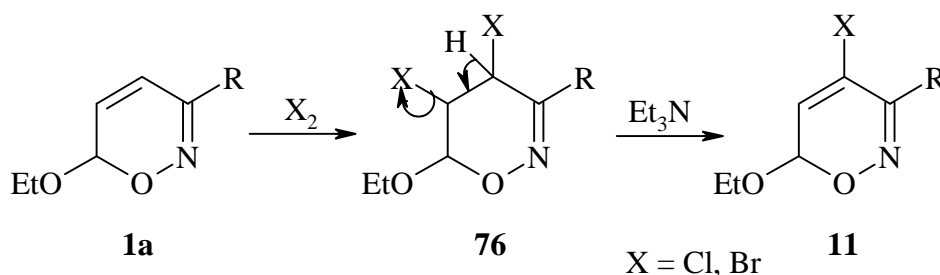
V.-Nr.	X	R	Produkt 11	Produkt 74	Produkt 75
42	Cl	Ph	11a – 78 %	-	75a - 13 %
43	Cl	CO ₂ Et	11b – 78 %	-	-
44	Br	Ph	11c – 70 %	74a,b - 7 %	75c - 3 %
45	Br	CO ₂ Et	11d – 85 %	-	-
46	Br	CF ₃	11e – 44 %	-	-

Die strukturelle Übereinstimmung der Monochlorverbindungen **11a** und **11b** mit den Monobromverbindungen **11c** und **11d** spiegelt sich in der Ähnlichkeit der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten wieder. Die Signale für 6-H ($\delta \approx 5.65$) und C-6 ($\delta \approx 95.2$) weichen bei allen halogenierten Verbindungen maximal um 0.07 bzw. 0.5 ppm vom Mittelwert ab. Die Kopplung zwischen 5-H und 6-H beträgt 5.0 Hz. Der stärkere –I-Effekt des Chlors gegenüber dem Brom ist an den chemischen Verschiebungen von C-4 zu erkennen, wobei diese Tendenzen deutlich vom Einfluß der unterschiedlichen Substituenten in Position 3 überlagert werden (Tabelle 41 und 43).

Die monohalogenierten 6H-1,2-Oxazine wurden in einer zweistufigen Eintopfreaktion dargestellt. In einem ersten Schritt addiert sich das Halogen an die C-C-Doppelbindung, um anschließend mit einer baseninduzierten Dehydrohalogenierung teilweise wieder entfernt zu

werden. Die Regiochemie der Produkte **11a-e** wird durch das acidere Proton in α -Position zur Oximether-Teilstruktur bestimmt; infolgedessen werden die Halogenide in **76** an der C-5-Position eliminiert (Gleichung 29).

Gl. 29:



Ein dihalogeniertes 6*H*-1,2-Oxazin wurde am Beispiel von **74** isoliert. Normalerweise verlaufen die Dehydrohalogenierungen jedoch quantitativ und irreversibel, so daß in den übrigen Versuchen die Dihalogenverbindungen nicht nachgewiesen werden konnten. Bei der Addition sind zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit von Chlor und Brom keine deutlichen Unterschiede festzustellen. Die Reaktionskontrollen anhand der DC-Karten haben belegt, daß alle Dihalogenierungen nach einem Zeitraum von ca. zwei Stunden abgeschlossen waren. Die Konfiguration der beiden Diastereoisomere **74a** und **74b** kann durch Vergleich der Kopplungskonstanten mit denen von literaturbekannten Verbindung **77** und **78** festgelegt werden.^[11]

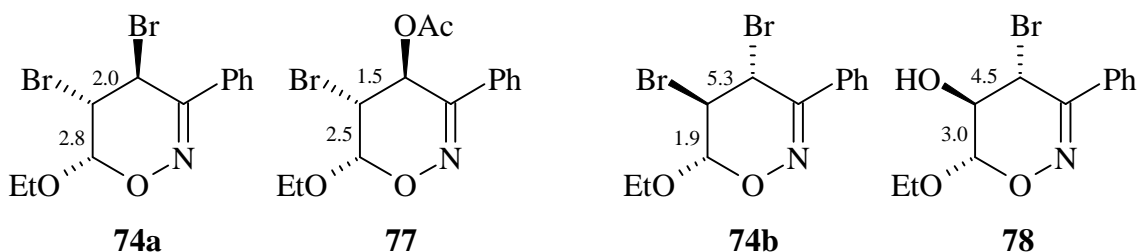
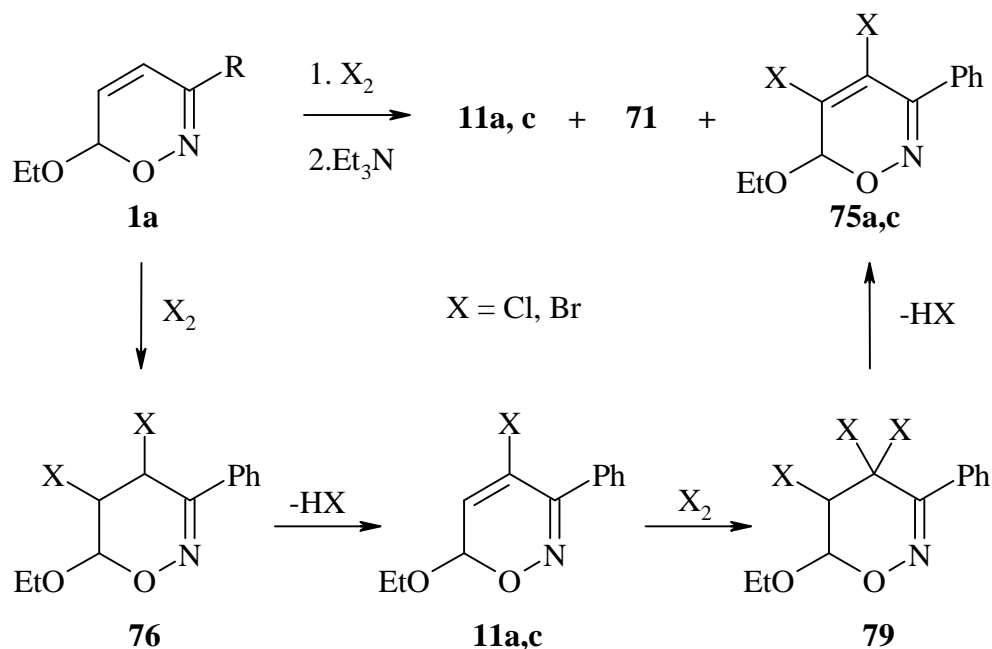


Abb 24: Bestimmung der Konfiguration von **74a** und **74b** durch Vergleich mit **77** bzw. **78**

Ausgehend vom phenylsubstituierten 1,2-Oxazin **1a** wurden auch die dihalogenierten 6*H*-1,2-Oxazine **75a** und **75c** isoliert. Diese Derivate sind in den ^1H -NMR-Spektren leicht am Singulett für das 6-H mit $\delta = 5.7$ zu identifizieren. Im ^{13}C -NMR sind die beiden quaternären Zentren C-4

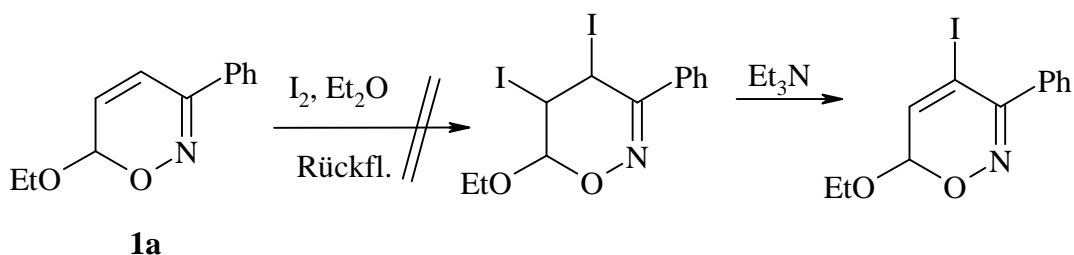
($\delta \approx 117$) und C-5 ($\delta \approx 127$) charakteristisch. Ein möglicher Mechanismus, der zu diesen Produkten führt, ist in der Gleichung 30 dargestellt. Doppelte Halogenierung und Dehydrohalogenierung führen zu den gefundenen Verbindungen **75a** und **75c**.

Gl. 30:



Die analoge Darstellung der iodierten Verbindungen mit elementarem Iod gelang nicht. Für die Addition des Halogens war die Doppelbindung des 6H-1,2-Oxazins **1a** nicht ausreichend reaktiv. Auch bei 39 °C (Ether unter Rückfluß) gelingt die Umsetzung nicht.

Gl. 31:



9.2 Versuche zu Palladium-katalysierten Kupplungen

Palladium-katalysierte Reaktionen gehören zu den wichtigsten Methoden der C-C-Bindungsknüpfungen zwischen sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen. Die atomökonomische und häufig stereoselektive Heck-Reaktion^[77] ist zweifellos eine der bedeutendsten dieser

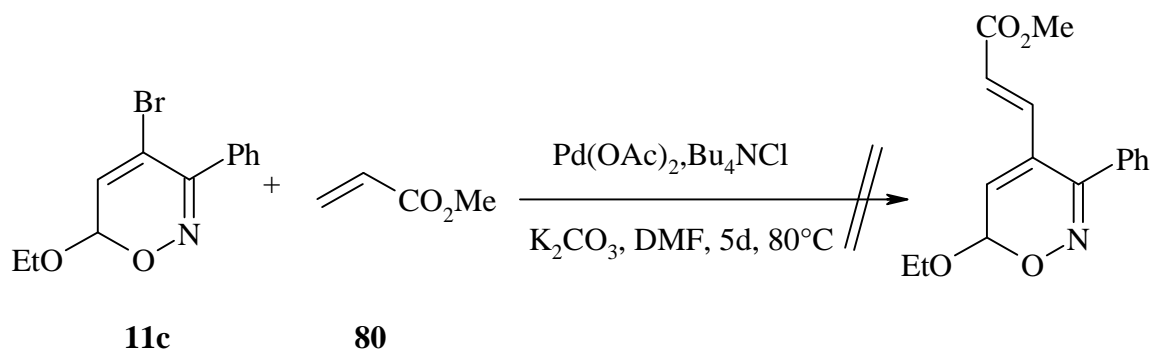
Kupplungsreaktionen. Sie wurde Ende der 60er Jahre von Richard F. Heck entdeckt und beinhaltet in ihrer ursprünglichen Form die Palladium-katalysierte Verknüpfung von Aryl- und Vinylhalogeniden mit Alkenen.^[78] Optimierungen und Weiterentwicklungen seit den 80er Jahren ermöglichen heute unter milden Reaktionsbedingungen die Umsetzung von Vinylhalogeniden mit einer Vielzahl von Substanzklassen. Als weitere Beispiele für Palladium-katalysierte Reaktionen seien an dieser Stelle die Sonogashira-,^[79] Stille-^[80] und Suzuki-Kupplungen^[81] nur erwähnt.

9.2.1 Heck-Reaktion

Für den Einstieg in die Palladium-katalysierten Kupplungen wurde die Heck-Reaktion gewählt. Die Variante von Jeffery^[82] kommt mit besonders milden Reaktionsbedingungen aus. Die Phasentransferbedingungen ersparen aufwendige Inertbedingungen und ermöglichen den Einsatz von billigem Kaliumcarbonat als Base. Die Umsetzung bei Raumtemperatur gestattet auch Reaktionen mit empfindlichen Edukten.

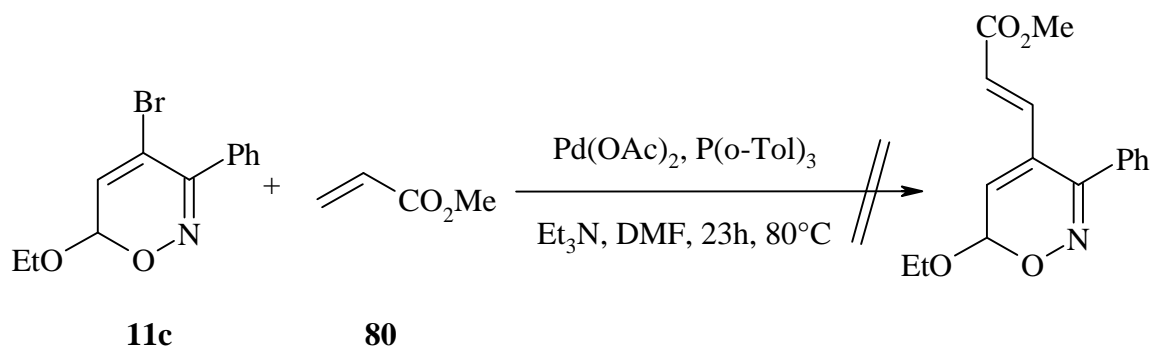
Die Umsetzung von **11c** mit Acrylsäuremethylester **80** (Gleichung 32) wurde zuerst bei Zimmertemperatur, später bei 80 °C durchgeführt. Nach mehreren Tagen konnten jedoch lediglich die Edukte wieder isoliert werden.

Gl. 32:



In einem weiteren Versuch wurde Tri-*o*-tolylphosphin als Ligand für das Palladium in einem Ansatz gegeben. Unter den vielfältigen Triarylphosphinen hat sich gerade dieser Ligand durch besonders hohen Reaktionsraten und einer langen Lebensdauer des Palladiums(0) hervorgetan.^[83] Außerdem wurde analog einer Literaturvorschrift^[83] das Kaliumcarbonat durch Triethylamin als Base ersetzt (Gleichung 33).

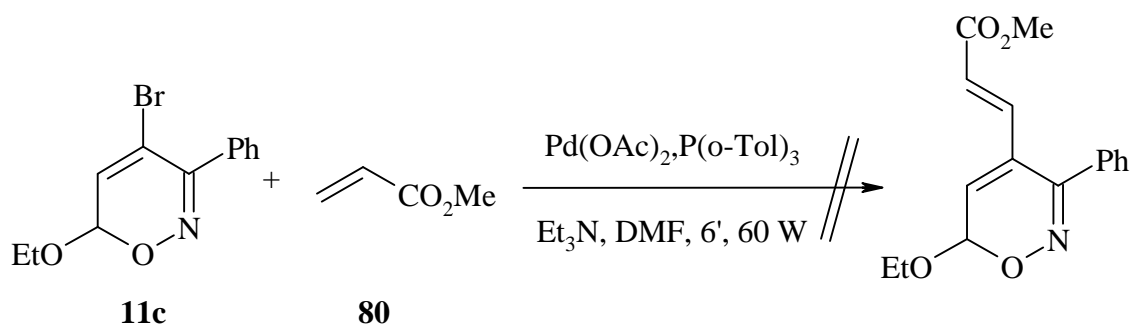
Gl. 33:



Auch unter diesen Versuchsbedingungen konnte nach Erhitzen auf 80 °C keine Bindungsknüpfungen erreicht werden. Die Edukte wurden nicht umgesetzt. Von einer weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur wurde abgesehen, denn bei ca. 110 °C setzt eine langsame thermische Zersetzung der 6H-1,2-Oxazine **1a-c** ein.

Hallberg *et al.* steigerten die Ausbeuten von Heckreaktionen durch die kurzfristige und damit schonende Erwärmung der Reaktionslösung mit Hilfe von Mikrowellen.^[84] Entsprechend den optimierten Bedingungen von Hallberg *et al.*^[84] wurde eine Umsetzung von 4-Brom-6-ethoxy-3-phenyl-6H-1,2-oxazin (**11c**) mit Acrylsäuremethylester **80** durchgeführt (Gleichung 34).

Gl. 34:



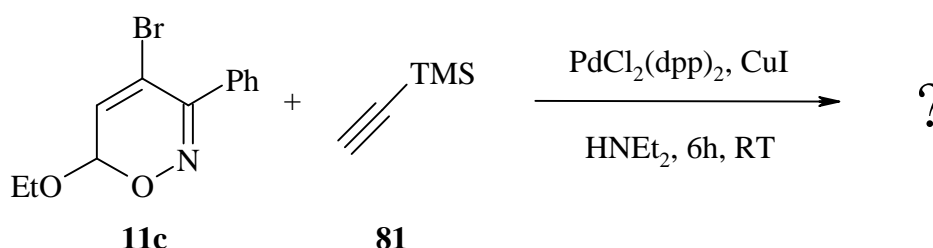
Auch hier konnte keine Umsetzung erreicht werden. Die Tatsache, daß die Edukte zurückgewonnen wurden, legen die Schwierigkeiten bei der oxidativen Addition des Katalysators in die Brom-Kohlenstoff-Bindung nahe. Die relativ geringe Reaktivität von Bromverbindungen ist hinlänglich bekannt. Bei der Heck-Reaktion werden deshalb bevorzugt die Iodverbindungen eingesetzt.

9.2.2 Sonogashira-Reaktion

Nach Sonogashira *et al.* können terminale Alkine bei der C-C-Knüpfung mit Vinylhalogeniden eingesetzt werden.^[85] Der Mechanismus und die eingesetzten Reagenzien weichen erheblich von der Heck-Reaktion ab. Erforderlich ist der Zusatz von Kupfersalzen als Kokatalysator. Nach der Metallierung des Alkins mit dem Kupfer erfolgt die Bindungsknüpfung mit der Palladium(0)-Spezies nicht wie bei der Heck-Reaktion durch eine Insertion sondern durch eine Transmetallierung.

Die Umsetzung von **11c** mit Trimethylsilylacetylen (**81**) erfolgte nicht selektiv (Gleichung 35). Nachdem sich das Edukt vollständig umgesetzt hatte, konnte aus dem komplexen Gemisch der Reaktionslösung kein Produkt isoliert bzw. identifiziert werden.

Gl. 35:



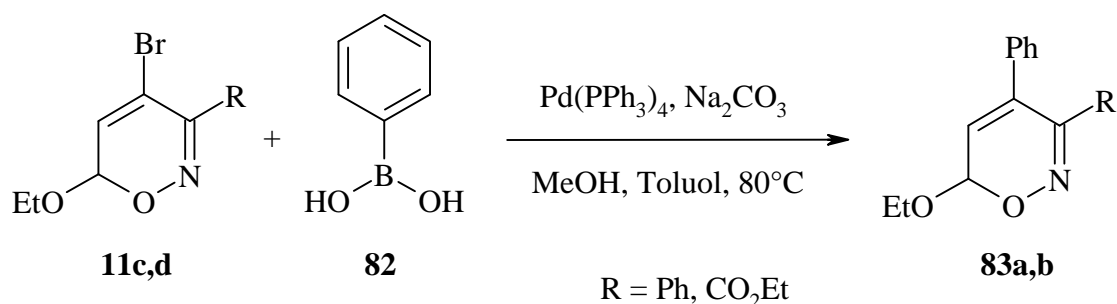
9.2.3 Suzuki-Kupplung

Suzuki *et al.* entwickelten u. a. die Palladium-katalysierte Kupplung von Alkenylhalogeniden mit Arylborderivaten.^[81] Diese Kreuzkupplung verläuft regio- und stereoselektiv. Viele Organoborverbindungen sind leicht über Hydroborierung von Alkenen und Alkinen verfügbar und im Gegensatz zu den Organozinnverbindungen, wie sie in der verwandten Stille-Kupplung^[86] eingesetzt werden, nicht toxisch.

Für die Umsetzungen mit den Oxazinen **11c** und **11d** wurde eine Reaktionsführung von Rapoport *et al.*^[87] gewählt, die eine Vorschrift von Suzuki *et al.*^[88] abwandelt. Dabei wird das 4-Brom-6*H*-1,2-oxazin **11c** bzw. **11d** mit der Benzolboronsäure (**82**) und dem Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium in einer Mischung aus Toluol und Methanol (4:1) gelöst und in einem Druckrohr auf 80 °C erhitzt.

Die Ausbeuten der beiden Produkte **83a** und **83b** nach der chromatographischen Reinigung sind mit 82 und 77 % gut (Gleichung 36). Nebenprodukte wurden bei den Umsetzungen nicht beobachtet.

Gl. 36:

Tab. 30: Ausbeuten der Suzuki-Kupplungen von den 6*H*-1,2-Oxazinen **11c** und **11d**

V.-Nr.	R	Zeit	Produkt	Ausbeute
47	Ph	15 h	83a	82 %
48	CO ₂ Et	3 h	83b	77 %

Die NMR-spektroskopischen Daten von **83a** und **83b** reihen sich nahtlos in die Reihe der halogenierten 6*H*-1,2-Oxazine **11a** und **11c** ein. Das Signal für C-4 befindet sich nun bei $\delta \approx 134$.

Die Produkte sind auffallend unpolar. Dieses ist bei der Wahl des Lösungsmittels für die Reinigung zu beachten (Hexan mit max. 5 % Ethylacetat). Um überhaupt eine Chance zu haben, auch mögliche unpolare Verunreinigungen abzutrennen, wurde beim Eluent ein Konzentrationsgradient benutzt. Die chlorierten 6*H*-1,2-Oxazine **11a** und **11b** wurden in dieser Reaktion nicht eingesetzt, da die Chlorverbindungen in der Suzuki-Reaktion als wenig reaktiv gelten.

Mit der Suzuki-Kopplung ist ein einfacher Aufbau von 4-arylsubstituierten 6*H*-1,2-Oxazinen möglich. Die Umsetzung der bromierten 6*H*-1,2-Oxazine sollte keineswegs auf aromatische Borverbindungen beschränkt sein, sondern auch mit aliphatischen Substraten möglich sein. Die leichte Verfügbarkeit dieser offenkettigen Borverbindungen durch die Hydroborierung von Alkenen und Alkinen eröffnet eine gute Perspektive für die Synthese weiterer spezifisch substituierter 6*H*-1,2-Oxazine.

Experimenteller Teil

10 Allgemeine Angaben

^1H -NMR-Spektren wurden mit dem Gerät BRUKER AC 300 (300 MHz) oder BRUKER DRX 500 (500 MHz) aufgenommen und sind gegen internes Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$) oder Chloroform ($\delta = 7.23$) standardisiert.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit dem Gerät BRUKER AC 300 (75.5 MHz) oder BRUKER DRX 500 (125.8 MHz) gemessen. Als interner Standard diente Deuteriochloroform ($\delta = 77.0$).

^{15}N -NMR-Spektren wurden mit dem Gerät BRUKER DRX 500 (50.7 MHz) aufgenommen. Die Verschiebung wurde relativ zu $\text{CH}_3^{15}\text{NO}_2$ ($\delta = 0.00$) gemessen.

IR-Spektren wurden mit einem NICOLET 205 FT-IR-Spektrometer aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzapparatur MPD 350 der Fa. Gallenkamp ermittelt und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen wurden im Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden mit einem Analyzer (Modell EA 1108) der Fa. CARLO ERBA INSTRUMENTS durchgeführt.

Die **Hochauflösende Massenspektroskopie** wurde am Institut für Chemie der Freien Universität Berlin mit einem MAT 711 der Fa. Finnigan MAT, Bremen (Emission: 80 eV, Elektronenenergie: 0.8 mA, Ionenbeschleunigung: 8 kV, Ionenquellentemperatur: 150°C, Aufnahmetemperatur: >120°C, Auflösung: >10.000) durchgeführt.

Dünnschichtchromatogramme wurden auf DC-Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ und POLYGRAM ALOX N/UV₂₅₄ der Fa. MACHEREY NAGEL angefertigt.

Zur **Säulenchromatographie** wurden Kieselgel 60 (Korngröße 0.04-0.063 mm) der Fa. Merck-Schuchardt, Kieselgel 60 (Korngröße 0.032-0.063 mm) der Fa. ICN Biomedicals verwendet.

Für die **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)** standen zwei Anlagen zur Verfügung:

1. Für Trennungen im analytischen Maßstab wurde eine Pumpe 616 mit einem RI-Detektor 2410 der Firma Waters genutzt. Die Säulen wurden in einem geregelten Ofen auf die gewünschte Temperatur thermostatisiert. Als Säule wurde eine Nucleosil 100-5, 250 mm Länge, 4 mm Innendurchmesser bzw. eine Nucleosil 100-5 C18 (RP), 250 mm Länge, 4 mm Innendurchmesser verwendet.
2. Für die Trennung im semipräparativen Maßstab wurde eine Pumpe 600 der Firma Waters mit einem RI-Detektor K-2400 der Firma Knauer genutzt. Als Säulen wurde eine Nucleosil 100-5, 250 mm Länge, 20 mm Innendurchmesser bzw. eine Nucleosil 100-5 C18 (RP), 250 mm Länge, 10 mm Innendurchmesser verwendet.

Die **Hochdruckreaktion** wurden in einer Hochleistungspressanlage der Firma Hofer, Mühlheim a. d. Ruhr durchgeführt.

Alle Reaktionen wurden in i. Vak. ausgeheizten und mit Argon begasten Reaktionsgefäßen unter leichtem Argonüberdruck durchgeführt.

Als **Dosierpumpe** wurde eine Precidor-Pumpe der Fa. Ifors AG (Basel) eingesetzt.

Die verwendeten **Lösungsmittel** wurden nach gängigen Vorschriften gereinigt und getrocknet. Sie wurden über 4 Å Molsieb aufbewahrt. Tetrahydrofuran und Diethylether wurden frisch von Natrium/Benzophenon abdestilliert.

Folgende Chemikalien stammen aus Arbeitskreisbeständen oder wurden käuflich erworben:

Acetonitril, DBU (Fluka, $\geq 98\%$), Diazoessigsäureethylester (**32b**, Fluka, $>97\%$), Diethylether (Fluka, $>97\%$), Essigsäure (Riedel-deHaen, 99-100 %), Ethanol, Kaliumtrimethylsilanolat (Aldrich, tech. 90 %), Lithiumbromid (Riedel-deHaen, $>99\%$), Methylenchlorid, Natriumcyanoborhydrid (Aldrich, $>95\%$), Palladium auf Kohle (Merck, 10 %), Tetrahydrofuran (Fluka, $\geq 99\%$), Toluol, Triethylamin (Riedel-deHaen, 98 %).

Folgende Reagenzien wurden nach Literaturvorschriften hergestellt:

2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester (**48**),^[53] Diazoessigsäuremethylester (**32a**),^[45] 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6*H*-1,2-oxazin (**1b**),^[7] 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**),^[7] 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**),^[7] *N*-(4-Nitrobenzyl)-benzimidoylchlorid (**23**),^[27] *N*-Phenyl-benzohydrazonoylchlorid (**19**),^[89] Propanaloxim (**6**).^[90]

11 Cycloadditionen von Nitriloxiden an 6*H*-1,2-Oxazine

11.1 Darstellung der 3-Ethyl-4,5-dihydroisoxazolderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloadditionen mit Propionitriloxid (AAV 1)

Das Propanaloxim **6** wird in abs. Ether gelöst und auf –20 bis –30 °C abgekühlt. Mit dem Einleiten von Chlorgas verfärbt sich die Reaktionslösung langsam blau. Beginnt die Farbe nach grün umzuschlagen, wird die Gaszufuhr beendet und das Oxazin in einer Portion in den Ansatz gegeben. Nun fügt man langsam die etherische Triethylamin-Lösung zu der Reaktionslösung und rührt einen weiteren Tag. Zur Aufarbeitung gibt man ges. Natriumchloridlösung in den Ansatz und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wird. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

exo-4-Ethoxy-3-ethyl-7-phenyl-4,7a-dihydro-3a*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-4a)

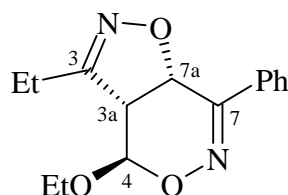
(ES 310)

V 01

Ansatz: 203 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
877 mg (12.0 mmol) Propanaloxim (**6**)
707 mg (7.00 mmol) abs. Triethylamin
30.0 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 1. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, h = 10 cm, d = 2 cm, Lösungsmittel mit Konzentrationsgradient, je 100 ml Hexan zusätzliche 2 ml EtOAc zugegeben).

Ausbeute: Man erhält 92 mg (34 %) hellbraune Kristalle (*exo*-4a) vom Schmp. 66-68 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.90-7.80 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.45 (m, 3 H, Ph), 5.30 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, 7a-H), 4.91 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 4-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.98, δ_{B} = 3.67, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.64 (dd, J = 10.4 Hz, J = 5.1 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 2.59, δ_{B} = 2.41, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz, 2 H, CH_2), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH_3), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 159.4, 156.4 (2 s, C-3, C-7), 133.1, 130.3, 128.5, 126.6 (s, 3 d, Ph), 95.6 (d, C-4), 69.5 (d, C-7a), 65.2 (t, OCH_2), 51.4 (d, C-3a), 20.7 (t, CH_2), 14.9, 10.4 (2 q, CH_3).

IR (KBr): ν = 2980 cm^{-1} (C-H), 2925 (C-H), 1110 (C-O), 765, 695 (Ph).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (274.3):	Ber.	C	65.68	H	6.61	N	10.21
	Gef.	C	65.41	H	6.72	N	9.92

***exo*-4-Ethoxy-3-ethyl-7-trifluormethyl-4,7a-dihydro-3aH-1,5-dioxo-2,6-diazainden**
(***exo*-4c**)

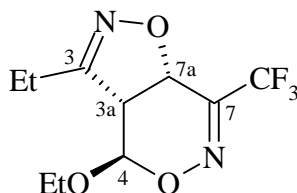
(UH 504)

V 02

Ansatz: 751 mg (3.81 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**)
877 mg (12.0 mmol) Propanaloxim (**6**)
707 mg (7.00 mmol) abs. Triethylamin
30.0 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 1. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , flash, h = 10 cm, d = 2 cm, Lösungsmittel mit Konzentrationsgradient, je 100 ml Hexan zusätzliche 2 ml EtOAc zugegeben).

Ausbeute: 396 mg (39 %) farblose Kristalle (***exo*-4c**) vom Schmp. 42-44°C.

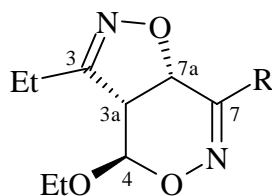


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5.08 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, 4-H), 5.06 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.90, δ_{B} = 3.67, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.73 (dd, J = 10.6 Hz, J = 3.8 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 2.54, δ_{B} = 2.34, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz, 2 H, CH_2), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH_3), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 158.7 (s, C-3), 156.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34$ Hz, C-7), 120.0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 273$ Hz, CF_3), 95.3 (d, C-4), 66.1 (d, C-7a), 65.7 (t, OCH_2), 51.0 (d, C-3a), 20.6 (t, CH_2), 14.7, 10.2 (2 q, CH_3).

IR (KBr): ν = 2990 cm^{-1} (C-H), 2930 (C-H), 1600 (C=N), 1430 (CH_2), 1380 (CH_3), 1200 (C-F), 1145 (C-O).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (266.2):	Ber.	C	45.12	H	4.92	N	10.52
	Gef.	C	45.42	H	4.62	N	10.61

Tab. 31: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen *exo-4a* und *exo-4c*

Pos. \ R	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
	Ph	CF ₃	Ph	CF ₃
3			159.4, s	158.7, s
3a	3.64, dd <i>J</i> = 10.4 Hz <i>J</i> = 5.1 Hz	3.73, dd <i>J</i> = 10.6 Hz <i>J</i> = 3.8 Hz	51.4, d	51.0, d
4	4.91, d <i>J</i> = 5.1 Hz	5.08, d <i>J</i> = 3.8 Hz	95.6, d	95.3, d
7			156.4, s	156.4, q ² <i>J</i> = 34 Hz
7a	5.30, d <i>J</i> = 10.4 Hz	5.06, d <i>J</i> = 10.6 Hz	69.5, d	66.1, d
OCH ₂	ABX ₃ -System δ _A = 3.98 δ _B = 3.67 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 3.90 δ _B = 3.67 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	65.2, q	65.7, q
CH ₂	ABX ₃ -System δ _A = 2.59 δ _B = 2.41 <i>J</i> _{AB} = 16.3 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.5 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 2.54 δ _B = 2.34 <i>J</i> _{AB} = 16.3 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.5 Hz	20.7, q	20.6, q
CH ₃	1.25, t <i>J</i> = 7.5 Hz 1.24, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.25, t <i>J</i> = 7.5 Hz 1.24, t <i>J</i> = 7.1 Hz	14.9, t 10.4, t	14.7, t 10.2, t
R	Ph 7.90-7.80, m 7.50-7.45, m		Ph 133.1, s 130.3, d 128.5, d 126.6, d	CF ₃ 120.0, q ¹ <i>J</i> _{CF} = 273 Hz

11.2 Darstellung der 3-Phenyl-4,5-dihydroisoxazolderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloadditionen mit Phenylnitroxid (AAV 2)

Das entsprechende 6*H*-1,2-Oxazin und das Phenylchlorformoxim (**12**) werden in abs. Ether gelöst. Mit einer Dosierpumpe wird langsam die etherische Triethylaminlösung (abs.) in die Reaktionslösung gegeben. Die Umsetzung erfolgt bei Raumtemp. Zur Aufarbeitung wird der feste Rückstand im Reaktionskolben mit ges. Natriumchloridlösung gelöst. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, dann filtriert, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wird.

exo- und *endo*-4-Ethoxy-3,7-diphenyl-4,7a-dihydro-3a*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-**13a**, *endo*-**13a**)

(ES 110)

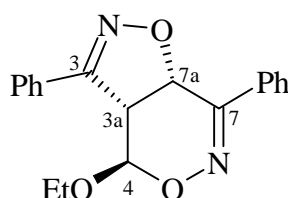
V 03

Ansatz: 202 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
 493 mg (3.17 mmol) Phenylchlorformoxim (**12**)
 506 mg (5.00 mmol) abs. Triethylamin
 20 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 2. Die Reaktionszeit betrug 30 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Im Spektrum vom Rohprodukt hatten *exo*-**13a** zu *endo*-**13a** ein Verhältnis von 90:10.

Ausbeute: 264 mg (82 %) farblose Kristalle (*exo*-**13a**) vom Schmp. 146-147 °C. *Endo*-**13a** wurde nach der Reinigung in einer Fraktion (9 mg) in Begleitung von unbekannten Produkten wieder erhalten.

exo-**13a**



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.95-7.85 (m, 2 H, Ph), 7.85-7.75 (m, 2 H, Ph), 7.60-7.35 (m, 6 H, Ph), 5.44 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 7a-H), 4.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.12 (dd, *J* =

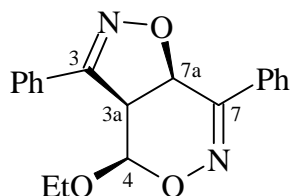
10.4 Hz, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.97$, $\delta_B = 3.57$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH₂), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 156.7$, 156.4 (2 s, C=N), 133.2, 127.7 (2 s, Ph) 130.6, 130.5, 128.7, 128.6, 126.6 (5 d, Ph), 96.3 (d, C-4), 71.3 (d, C-7a), 65.6 (t, OCH₂), 50.2 (d, C-3a), 14.8 (q, CH₃).

IR (KBr): $\nu = 3040$ cm⁻¹ (=C-H), 2970 (C-H), 1250 (CH₂), 1370 (CH₃), 760 (Ph), 690 (Ph).

C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ (322.4):	Ber.	C	70.79	H	5.63	N	8.69
	Gef.	C	70.82	H	5.60	N	8.71

endo-**13a**



Folgende Signale im Spektrum vom Rohprodukt können der Verbindung *endo*-**13a** zugeordnet werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 8.05$ -7.95 (m, 2 H, Ph), 7.70-7.60 (m, 2 H Ph), 7.50-7.30 (m, 6 H, Ph), 5.28 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, 7a-H), 4.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.01 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.19$, $\delta_B = 3.13$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 10.1$ Hz, 2 H, OCH₂), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

endo-4-Ethoxy-7-ethoxycarbonyl-3-phenyl-4,7a-dihydro-3aH-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*endo*-**13b**)

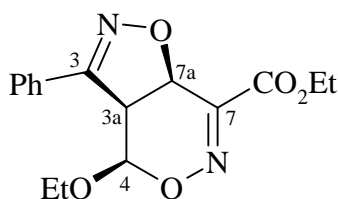
(ES 139)

V 04

Ansatz: 198 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6H-1,2-oxazin (**1b**)
 556 mg (3.58 mmol) Phenylchlorformoxim (**12**)
 506 mg (5.00 mmol) abs. Triethylamin
 20 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 2. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (C18, h = 25 cm, d = 2.5 cm, MeOH/H₂O 40:60, Flow = 12 %).

Ergebnis: Das Produkt (*endo*-**13b**) wurde nicht eluiert. Es hatte sich bei der säulenchromatographischen Reinigung zersetzt.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.10-7.95 (m, 2 H, Ph), 7.60-7.30 (m, 3 H, Ph), 5.43 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 7a-H), 4.82 (d, J = 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, OCH_2), 4.03 (dd, J = 10.7 Hz, J = 1.7 Hz, 2 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.13, δ_{B} = 2.85, J_{AX} = J_{BX} = 7.1 Hz, J_{AB} = 9.8 Hz, 2 H, OCH_2), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3).

Die spektroskopischen Daten wurden aus dem Rohprodukt ermittelt.

***exo*- und *endo*-4-Ethoxy-3-phenyl-7-trifluormethyl-4,7a-dihydro-3aH-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-**13c**, *endo*-**13c**)**

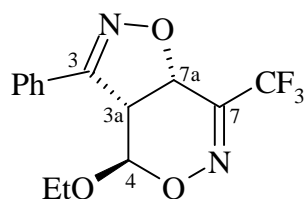
(ES 41)

V 05

Ansatz: 198 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**)
 467 mg (3.00 mmol) Phenylchlorformoxim (**12**)
 506 mg (5.00 mmol) abs. Triethylamin
 20 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 2. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: Al_2O_3 , Aktiv. III, Hexan/ EtOAc 20:1). Die Verbindungen *exo*-**13c** zu *endo*-**13c** hatten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes ein Verhältnis von 98:2.

Ausbeute: 187 mg (60 %) farblose Kristalle (*exo*-**13c**) vom Schmp. 111-113 °C. *Endo*-**13c** wurde in einer Mischfraktion (7 mg) mit unbekannten Produkten identifiziert.

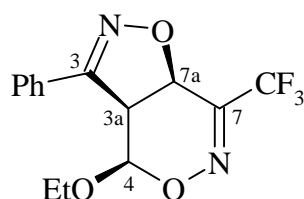
exo-13c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.80-7.60 (m, 2 H, Ph), 7.60-7.30 (m, 3 H, Ph), 5.19 (d, J = 10.5 Hz, 1 H, 7a-H), 5.07 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.18 (dd, J = 10.4 Hz, J = 4.4 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.88, δ_{B} = 3.59, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 156.1 (s, C-3), 149.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34$ Hz, C-7), 131.0, 129.0, 128.1, 127.4 (3 d, s, Ph), 121.1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 275$ Hz, CF_3), 96.4 (d, C-4), 67.7 (d, C-7a), 66.0 (t, OCH_2), 49.6 (d, C-3a), 14.6 (q, CH_3).

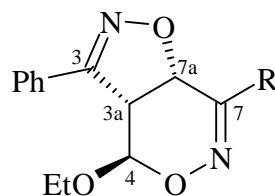
IR (KBr): ν = 3035 cm^{-1} ($=\text{C-H}$), 2985, 2935, 2910 (C-H), 1445 (CH_2), 1310 (C-F), 1200, 1150 (C-O), 770, 692 (Ph).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (314.3):	Ber.	C	53.51	H	4.17	N	8.91
	Gef.	C	53.62	H	4.26	N	8.92

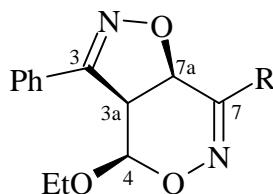
endo-13c

Folgende Signale können Verbindung **endo-13c** zugeordnet werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.06-7.92 (m, 2 H, Ph), 7.62-7.35 (m, 3 H, Ph), 5.18 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 7a-H), 4.70 (d, J = 1.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.96 (dd, J = 10.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 2.96, δ_{B} = 2.90, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 10.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

Tab. 32: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen *exo*-**13a-c**

Pos. \ R	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
	Ph	CF ₃	Ph	CF ₃
3			156.7, s	156.1, s
3a	4.12, dd <i>J</i> = 10.4 Hz <i>J</i> = 5.4 Hz	4.18, dd <i>J</i> = 10.4 Hz <i>J</i> = 4.4 Hz	50.2, d	49.6, d
4	4.95, d <i>J</i> = 5.4 Hz	5.07, d <i>J</i> = 4.4 Hz	96.3, d	96.4, d
7			156.4, s	149.4, q ² <i>J</i> _{CF} = 34 Hz
7a	5.44, d <i>J</i> = 10.4 Hz	5.19, d <i>J</i> = 10.5 Hz	71.3, d	67.7, d
OCH ₂	ABX ₃ -System δ _A = 3.97 δ _B = 3.57 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 3.88 δ _B = 3.59 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	65.6, t	66.0, t
CH ₃	1.14, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.16, t <i>J</i> = 7.1 Hz	14.8, q	14.6, q
R / Ph	Ph 7.95-7.85, m 7.85-7.75, m 7.60-7.35, m	Ph 7.80-7.60, m 7.60-7.30, m	Ph 133.2, s 130.6, d 130.5, d 128.7, d 128.6, d 127.7, s 126.6, d	CF ₃ 121.1, q ¹ <i>J</i> _{CF} = 275 Hz Ph 131.0, d 129.0, d 128.1, d 127.4, s

Tab. 33: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen *endo*-**13a-c**

Pos. \ R	¹ H-NMR		
	Ph	CO ₂ Et	CF ₃
3a	4.01, dd <i>J</i> = 10.0 Hz <i>J</i> = 1.4 Hz	4.03, dd <i>J</i> = 10.7 Hz <i>J</i> = 1.7 Hz	3.96, dd <i>J</i> = 10.0 Hz <i>J</i> = 1.1 Hz
4	4.81, d <i>J</i> = 1.4 Hz	4.82, d <i>J</i> = 1.7 Hz	4.70, d <i>J</i> = 1.1 Hz
7a	5.28, d <i>J</i> = 10.1 Hz	5.43, d <i>J</i> = 10.7 Hz	5.18, d <i>J</i> = 10.0 Hz
OCH ₂	ABX ₃ -System δ _A = 3.19 δ _B = 3.13 <i>J</i> _{AB} = 10.1 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 3.13 δ _B = 2.85 <i>J</i> _{AB} = 9.8 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 2.96 δ _B = 2.90 <i>J</i> _{AB} = 10.0 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz
CH ₃	0.97, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.16, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.16, t <i>J</i> = 7.1 Hz
R / Ph	Ph 8.05-7.95, m 7.70-7.60, m 7.50-7.30, m	CH ₂ 4.35, q <i>J</i> = 7.2 Hz CH ₃ , t 1.36 <i>J</i> = 7.2 Hz Ph 8.10-7.95, m 7.60-7.30, m	Ph 8.06-7.92, m 7.62-7.35, m

11.3 Darstellung der 3-Alkoxy-4,5-dihydroisoxazolderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloadditionen mit Alkoxycarbonylnitriloxiden (AAV 3):

Das entsprechende 6*H*-1,2-Oxazin und das Hydroximoylchlorid (**15a** oder **15b**) werden in abs. Ether gelöst. Mit einer Dosierpumpe wird langsam die etherische Triethylaminlösung (abs.) in die Reaktionslösung gegeben. Die Umsetzung erfolgt bei Raumtemp. Zur Aufarbeitung wird der feste Rückstand im Reaktionskolben mit ges. Natriumchloridlösung gelöst. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, dann filtriert, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wird.

exo- und *endo*-5-Ethoxy-3-methoxycarbonyl-7-phenyl-4,7a-dihydro-3a*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-**16a**, *endo*-**16a**) und 5-Ethoxy-3-methoxycarbonyl-7a-phenyl-5*H*-1,4-dioxa-2,3a-diazainden (**18**)

(ES 55)

V 06

Ansatz: 202 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
1.38 g (10.0 mmol) Methoxycarbonylchloroformoxim (**15a**)
1.42 g (14.1 mmol) abs. Triethylamin
30 ml abs. Tetrahydrofuran

Durchführung: Siehe AAV 3. Die Reaktionszeit betrug 5 Tage. In den ersten drei Tagen wurde die Umsetzung unter Rückfluß durchgeführt, später bei Raumtemp.. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 16.5 cm, d = 3 cm, Eluens: Hexan/EtOAc 8:1 mit 1 % Triethylamin).

Ausbeute: 152 mg (50 %) farblose Kristalle (*exo*-**16a**) vom Schmp. 85-87 °.

(ES 60)

V 07

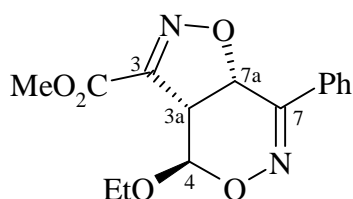
Ansatz: 205 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
1.00 g (7.25 mmol) Methoxycarbonylchloroformoxim (**15a**)
714 g (7.06 mmol) abs. Triethylamin
14 ml abs. Tetrahydrofuran

Durchführung: Siehe AAV 3. Die Reaktionszeit betrug 48 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 19 cm, d = 2.3 cm, Eluens:

Hexan/EtOAc 7:1). Im Spektrum vom Rohprodukt hatten *endo*-**16a** und *exo*-**16b** ein Verhältnis von 95:5.

Ausbeute: 52 mg (25 %) vom Edukt **1a** wurden wiedergewonnen. Als Cycloaddukte erhält man 106 mg (34 %, 45 % bezogen auf umgesetztes Edukt **1a**) *exo*-**16a** in Form von farblosen Kristallen. *Endo*-**16a** und **18** wurden in einer Mischfraktion (20 mg, 7 %) identifiziert. Das Öl enthielt beide Verbindungen in etwa gleichen Anteilen.

exo-**16a**



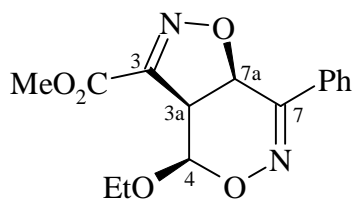
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.94-7.72 (m, 2 H, Ph), 7.53-7.41 (m, 3 H, Ph), 5.67 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, 7a-H), 5.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.17 (dd, J = 12.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H, 3a-H), 3.94 (s, 3 H, OMe), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.83, δ_{B} = 3.65, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 160.2, 156.1, 149.5 (3 s, C=O, C-3, C-7), 132.8, 130.4, 128.6, 126.3 (s, 3 d, Ph), 92.6 (d, C-4), 71.0 (d, C-7a), 64.3 (t, OCH_2), 52.9 (q, OCH_3), 50.3 (d, C-3a), 14.6 (q, CH_3).

IR (KBr): ν = 2980, 2975, 2950 cm^{-1} (C-H), 1740 (C=O), 1600 (C=N), 1240, 1140, 1110 (C-O).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (304.3):	Ber.	C	59.21	H	5.30	N	9.21
	Gef.	C	59.18	H	5.32	N	9.16

endo-**16a**

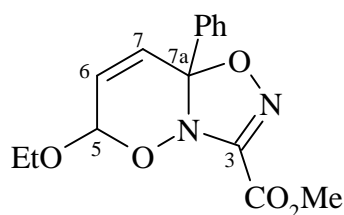


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.90-7.60 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ph), 5.44 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.23 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, 7a-H), 4.04 (dd, J = 11.9 Hz, J = 4.9 Hz, 1 H, 3a-H), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.74, δ_{B} = 3.56, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 10.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 160.6, 156.1, 150.2 (3 s, C=O, C-3, C-7), 132.6, 130.7, 128.6, 126.8 (s, 3 d, Ph), 89.4 (d, C-4), 69.6 (d, C-7a), 63.9 (t, OCH_2), 53.0 (d, C-3a), 50.3 (q, OCH_3), 14.6 (q, CH_3).

IR (KBr): ν = 2980, 2975, 2950 cm^{-1} (C-H), 1740 (C=O), 1600 (C=N), 1240, 1140, 1110 (C-O).

18



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.65-7.55 (m, 2 H, Ph), 7.45-7.35 (m, 3 H, Ph), 6.17 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 7-H), 6.11 (dd, J = 10.7 Hz, J = 3.2 Hz, 1 H, 6-H), 5.01 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.95 (s, 3 H, OMe), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.90, δ_{B} = 3.60, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 156.8 (s, C=O), 153.0 (s, C=N), 136.4, 129.8, 128.7, 126.4 (s, 3 d, Ph), 126.3, 124.8 (2 d, C-7, C-6), 95.8 (s, C-7a), 94.8 (d, C-5), 66.5 (t, OCH_2), 52.9 (q, OCH_3), 14.6 (q, CH_3).

***exo*- und *endo*-5-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-7-phenyl-4,7a-dihydro-3a*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-16b, *endo*-16b)**

(ES 195)

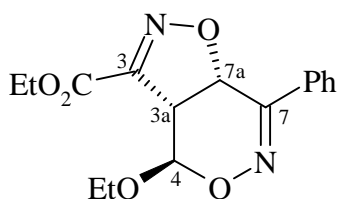
V 08

Ansatz: 600 mg (3.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
 1.66 g (11.0 mol) Ethoxycarbonylchloroformoxim (**15b**)
 1.21 ml (12.0 mmol) abs. Triethylamin
 12.0 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 3. Die Reaktionszeit beträgt 5 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, h = 20 cm, d = 2 cm, LM: Hexan/EtOAc: 8:1 (700 ml), 4:1 (500 ml)). Im Rohprodukt lagen die Verbindungen *exo*-**16b** und *endo*-**16b** im Verhältnis 9:1 vor.

Ausbeute: 290 mg (31 %) farblose Kristalle (*exo*-**16b**) vom Schmp. 98-101 °C. Die Verbindung *endo*-**16b** wurde aus einer leicht verunreinigten Fraktion (19 mg, 6 %) identifiziert.

exo-**16b**

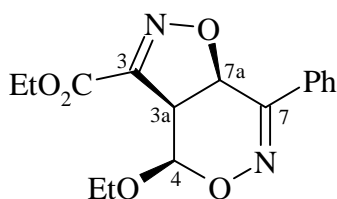


¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.90-7.70 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ph), 5.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 7a-H), 5.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CO₂CH₂), 4.15 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 3.83, δ_B = 3.64, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.1 Hz, *J*_{AB} = 9.7 Hz, 2 H, OCH₂), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 159.8, 156.1, 149.8 (3 s, C=O, C-3, C-7), 132.8, 130.4, 128.6, 126.3 (s, 3 d, Ph), 92.7 (d, C-4), 71.0 (d, C-7a), 64.3, 62.5 (2 t, OCH₂), 50.4 (d, C-3a), 14.6, 13.9 (2 q, CH₃).

IR (KBr): ν = 2980, 2975, 2950 cm⁻¹ (C-H), 1740 (C=O), 1600 (C=N), 1240, 1140, 1110 (C-O).

C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅ (318.3):	Ber.	C	60.37	H	5.70	N	8.80
	Gef.	C	60.42	H	5.73	N	8.72

endo-16b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.90-7.80 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ph), 5.44 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.22 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, 7a-H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CO_2CH_2), 4.04 (dd, J = 11.9 Hz, J = 4.9 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.75, δ_{B} = 3.56, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 10.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 160.1, 156.1, 150.5 (3 s, $\text{C}=\text{O}$, C-3, C-7), 132.6, 130.7, 128.7, 126.8 (s, 3 d, Ph), 89.5 (d, C-4), 69.6 (d, C-7a), 64.0, 62.4 (2 t, OCH_2), 46.9 (d, C-3a), 14.4, 14.1 (2 q, CH_3).

IR (KBr): ν = 2995 cm^{-1} (C-H), 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 1630 ($\text{C}=\text{N}$), 1250, 1200, 1070 (C-O).

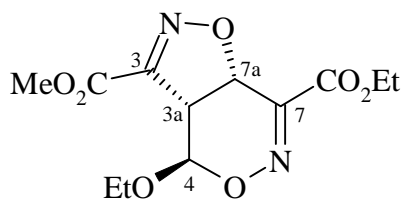
exo-5-Ethoxy-7-ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-7-phenyl-4,7a-dihydro-3aH-1,5-dioxo-2,6-diazaindenen (exo-16c)

(ES 133)

V 09

Ansatz: 204 mg (1.03 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6H-1,2-oxazin (**1b**)
 827 mg (6.01 mmol) Methoxycarbonylchloroformoxim (**15a**)
 1.09 g (10.8 mmol) abs. Triethylamin
 20 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 3. Die Reaktionszeit mit Zugabe betrug 67 h. Abweichend von der oben beschriebenen Aufarbeitung wurde das Triethylammoniumchlorid abfiltriert (mit Diethylether nachspülen). Nach einem fehlgeschlagenen Versuch der Umkristallisation aus Diethylether und Pentan wurde das Rohprodukt mit HPLC gereinigt (C18, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1). Das Produkt (**exo-16c**) konnte nicht vollständig gereinigt werden. Man erhält 53 mg einer Mischfraktion mit dem Edukt **1b**.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5.70 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.67 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, 7a-H), 4.50-4.30 (m, 2 H, CO_2CH_2), 4.14 (dd, J = 11.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H, 3a-H), 3.92 (s, 3 H, OCH_3), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.81, δ_{B} = 3.65, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 161.2, 158.5 (2 s, C=O), 150.2, 149.1 (s, C-3, C-7), 93.2 (d, C-4), 69.2 (d, C-7a), 65.1 (t, OCH_2), 62.6 (t, CO_2CH_2), 53.1 (q, OCH_3), 49.1 (d, C-3a), 14.6, 14.0 (2 q, CH_3).

***exo*-5-Ethoxy-7-ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-7-phenyl-4,7a-dihydro-3a*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-16d)**

(UH 536)

V 10

Ansatz: 500 mg (2.51 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6*H*-1,2-oxazin (**1b**)

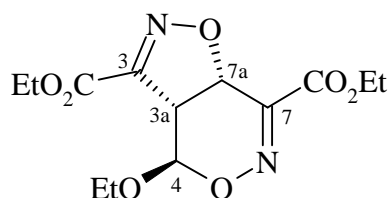
1.14 g (7.53 mmol) Ethoxycarbonylchloroformoxim (**15b**)

1.01 g (10.8 mmol) abs. Triethylamin

35 ml abs. Diethylether

Siehe AAV 3. Die Reaktionszeit betrug 21 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch gereinigt (SiO_2 , flash, h = 20 cm, d = 2 cm, Hexan/EtOAc mit Konzentrationsgradienten in 1 %-Stufen zu je 100 ml).

Ausbeute: 226 mg (29 %) farbloses Öl (*exo*-16d).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5.70 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.67 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, 7a-H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH_2), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH_2), 4.13 (dd, J = 11.9 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H, 3a-H), 3.92 (s, 3 H, OCH_3), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} =

3.81, $\delta_B = 3.64$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH₂), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 161.3$, 159.7 (2 s, C=O), 150.3, 149.3 (s, C-3, C-7), 93.3 (d, C-4), 69.2 (d, C-7a), 65.1 (t, OCH₂), 62.7, 62.6 (2 t, CO₂CH₂), 49.2 (d, C-3a), 14.6, 14.0, 13.9 (3 q, CH₃).

IR (KBr): $\nu = 2985$, 2940 cm⁻¹ (C-H), 1750, 1725 (C=O), 1590 (C=N), 1240, 1175, 1110, 1045 (C-O).

C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₅ (310.2):	Ber.	C	49.68	H	5.77	N	8.91
	Gef.	C	49.10	H	4.78	N	9.30

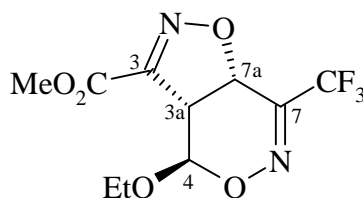
***exo*-4-Ethoxy-7-trifluormethyl-3-methoxycarbonyl-4,7a-dihydro-3a*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-**16e**)**

(ES 97)

V 11

Ansatz: 200 mg (1.01 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**)
 805 mg (5.85 mmol) Methoxycarbonylchloroformoxim (**15a**)
 1.09 g (10.8 mmol) abs. Triethylamin
 20 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 3. Die Umsetzung benötigte 40 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 20 cm, d = 2.5 cm, Hexan/EtOAc 10:1 mit 1 % Triethylamin). Es wurden 127 mg eines gelbbraunen Öls isoliert, das etwa 60% (ca. 70 mg, 24 %) *exo*-**16e** enthält.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 5.71$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 4-H), 5.36 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 7a-H), 4.17 (dd, $J = 11.8$ Hz, 1.9 Hz, 1 H, 3a-H), 3.93 (s, 3 H, OCH₃), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.79$, $\delta_B = 3.65$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH₂), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 159.8 (s, C=O), 149.3 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 34 Hz, C-7), 149.2 (s, C-3), 119.7 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 276 Hz, CF_3), 93.7 (d, C-4), 68.2 (d, C-7a), 65.2 (t, OCH_2), 53.2 (q, OCH_3), 49.6 (d, C-3a), 14.5 (q, CH_3).

***exo*-4-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-7-trifluormethyl-4,7a-dihydro-3a*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-16f)**

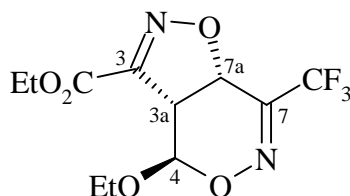
(UH 515)

V 12

Ansatz: 585 mg (3.00 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**)
 1.36 g (9.00 mmol) Ethoxycarbonylchloroformoxim (**15b**)
 1.21 g (12.0 mmol) abs. Triethylamin
 20 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 3. Die Reaktionszeit betrug 5 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , flash, Hexan/EtOAc mit Konzentrationsgradienten).

Ausbeute: Man erhält 274 mg (31 %) farblose Kristalle (*exo*-16f). Das aus Hexan umkristallisierte Produkt *exo*-16f hat einen Schmp. von 76 – 77 °C.

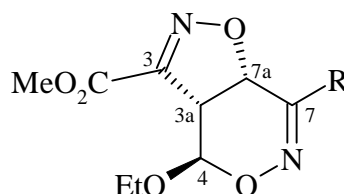


^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.37 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, 7a-H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CO_2CH_2), 4.18 (dd, J = 11.7 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.80, δ_{B} = 3.66, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 159.5 (s, C=O), 149.4 (s, C-3), 149.3 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 35 Hz, C-7), 119.8 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 277 Hz, CF_3), 93.7 (d, C-4), 68.2 (d, C-7a), 65.3, 62.9 (2 t, OCH_2), 50.0 (d, C-3a), 14.5, 14.0 (2 q, CH_3).

IR (KBr): ν = 3030 cm^{-1} (=C-H), 2990 (C-H), 2955, 2895 (C-H), 1730 (C=O), 1605 (C=N), 1385 (CH_3), 1200 (C-F), 1140, 1115 (C-O).

$C_{11}H_{13}F_3N_2O_5$ (310.2):	Ber.	C	42.59	H	4.22	N	9.03
	Gef.	C	42.99	H	4.23	N	8.97

Tab. 34: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen *exo*-**16a-c**

Pos. \ R	$^1\text{H-NMR}$			$^{13}\text{C-NMR}$		
	Ph	CO_2Et	CF_3	Ph	CO_2Et	CF_3
3				156.1, s	150.2, s	149.2, s
3a	4.17, dd $J = 12.0 \text{ Hz}$ $J = 2.0 \text{ Hz}$	4.14, dd $J = 11.9 \text{ Hz}$ $J = 1.9 \text{ Hz}$	4.17, dd $J = 11.8 \text{ Hz}$ $J = 1.9 \text{ Hz}$	50.3, d	49.1, d	49.6, d
4	5.55, d $J = 2.0 \text{ Hz}$	5.70, d $J = 1.9 \text{ Hz}$	5.71, d $J = 1.9 \text{ Hz}$	92.6, d	93.2, d	93.7, d
7				149.5, s	149.1, s	149.2, q $^2J_{\text{CF}} = 34 \text{ Hz}$
7a	5.67, d $J = 12.0 \text{ Hz}$	5.67, d $J = 11.9 \text{ Hz}$	5.36, d $J = 11.8 \text{ Hz}$	71.0, d	69.2, d	68.2, d
OCH_2	ABX_3 -System $\delta_A = 3.83$ $\delta_B = 3.65$ $J_{\text{AB}} = 9.8 \text{ Hz}$ $J_{\text{AX}} = 7.1 \text{ Hz}$	ABX_3 -System $\delta_A = 3.81$ $\delta_B = 3.65$ $J_{\text{AB}} = 9.7 \text{ Hz}$ $J_{\text{AX}} = 7.1 \text{ Hz}$	ABX_3 -System $\delta_A = 3.79$ $\delta_B = 3.65$ $J_{\text{AB}} = 9.8 \text{ Hz}$ $J_{\text{AX}} = 7.1 \text{ Hz}$	64.3, t	65.1, t	65.2, t
CH_3	1.20, t $J = 7.1 \text{ Hz}$	1.20, t $J = 7.1 \text{ Hz}$	1.19, t $J = 7.1 \text{ Hz}$	14.6, q	14.6, q	14.5, q
OCH_3	3.94, s	3.92, s	3.93, s	52.9, q	53.1, q	53.2, q
C=O				160.2, s	161.2, s	159.8, s
R	Ph 7.94-7.72, m 7.53-7.41, m	OCH_2 4.50-4.30, m CH_3 1.40 $J = 7.2 \text{ Hz}$		Ph 132.8, s 130.4, d 128.6, d 126.3, d	C=O 158.5, s CH_2 62.6, t CH_3 14.0, q	CF_3 119.7, q $^1J_{\text{CF}} = 276 \text{ Hz}$

12 Cycloadditionen von Nitrilimininen an 6*H*-1,2-Oxazine

12.1 Darstellung der 1,3-Diphenyl-4,5-dihydro -1*H*-pyrazolderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloadditionen mit Diphenylnitrilimin (AAV 4):

In einem ausgeheizten 50 ml Rundkolben werden das entsprechende 6*H*-1,2-Oxazin und *N*-Phenyl-benzhydrazonoylchlorid (**19**) in abs. Ether gelöst. Mit einer Dosierpumpe wird langsam eine Lösung aus Triethylamin in abs. Ether zum Ansatz gegeben. Während der Umsetzung wird die Reaktionsapparatur mit Alufolie abgedunkelt. Nach Beendigung der Umsetzung wird die Reaktionslösung mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird nun zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

exo-4-Ethoxy-1,3,7-triphenyl-1,3a,4,7a-tetrahydro-5-oxa-1,2,6-triazainden (*exo*-20a)

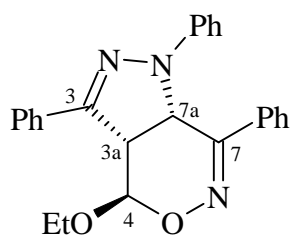
(UH 463)

V 13

Ansatz: 203 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
 692 mg (3.00 mmol) *N*-Phenyl-benzhydrazonoylchlorid (**19**)
 0.50 ml (4.00 mmol) Triethylamin
 20.0 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 4. Die Reaktionszeit betrug zwei Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, Hexan/EtOAc mit Konzentrationsgradienten in 2 %-Stufen zu je 100 ml).

Ausbeute: 321 mg (81 %) beige Kristalle (*exo*-20a) vom Schmp. 129 –132 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.80-7.60 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.30 (m, 8 H, Ph), 7.10-6.95 (m, 2 H, Ph), 6.95-6.80 (m, 3 H, Ph), 5.19 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H, 7a-H), 4.20 (dd, J = 11.2 Hz, J = 2.2 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.87, δ_{B} = 3.58, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 163.0, 148.6 (2 s, C-3, C-7), 145.7, 134.9, 131.2, 129.9, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 126.8, 126.3, 122.7, 119.0 (3 s, 9 d, Ph), 96.0 (d, C-4), 64.1 (t, OCH_2), 57.3 (d, C-7a), 52.2 (d, C-3a), 14.7 (q, CH_3).

IR (KBr): ν = 3060, 3030 cm^{-1} (=C-H), 2990, 2920, 2875 (C-H), 1595 (C=N), 1495 (C=C), 1385 (CH_3), 1120 (C-O), 765, 750, 695 (Ph).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ (397.5):	Ber.	C 75.55	H 5.83	N 10.57
	Gef.	C 74.79	H 5.93	N 10.47

Eine bessere Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

***exo*-4-Ethoxy-7-ethoxycarbonyl-1,3-diphenyl-1,3a,4,7a-tetrahydro-5-oxa-1,2,6-triazainden (*exo*-20b)**

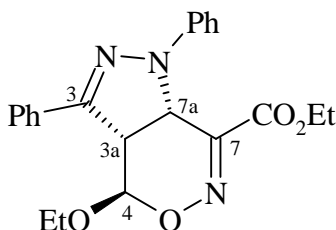
(UH 479)

V 14

Ansatz: 200 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6*H*-1,2-oxazin (**1b**)
 693 mg (3.00 mmol) *N*-Phenyl-benzhydrazonoylchlorid (**19**)
 0.50 ml (4.00 mmol) abs. Triethylamin
 20 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 4. Die Umsetzung dauerte zwei Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , flash, h: 16 cm, d: 1 cm, Hexan/EtOAc mit Konzentrationsgradienten in 2 %-Stufen zu je 100 ml).

Ausbeute: Das Produkt *exo*-**20b** wurde in einer Mischfraktion (98 mg) zusammen mit dem 6*H*-1,2-Oxazin **1b** isoliert. Beide Verbindungen sind etwa zu gleichen Anteilen enthalten. Entsprechend wurde das Cycloaddukt in einer Ausbeute von ca. 16 % (63 mg) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.75-7.65 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.20 (m, 7 H, Ph), 7.10-6.95 (m, 1 H, Ph), 5.30 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.23 (d, J = 10.9 Hz, 1 H, 7a-H), 4.13 (dd, J = 10.9 Hz, J = 3.2 Hz, 1 H, 3a-H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CO_2H_2), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.85, δ_{B} = 3.58, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 163.1 (s, C=O), 153.9, 148.7 (2 s, C-7, C-3), 145.1, 131.2, 129.8, 129.3, 128.9, 128.7, 126.5, 123.3, 119.0 (2 s, 6 d, Ph), 95.8 (d, C-4), 65.1, 62.5 (2 t, OCH_2), 54.2 (d, C-7a), 49.5 (d, C-3a), 14.7, 13.8 (2 q, CH_3).

***exo*-4-Ethoxy-1,3-diphenyl-7-trifluormethyl-1,3a,4,7a-tetrahydro-5-oxa-1,2,6-triazain-den (*exo*-**20c**)**

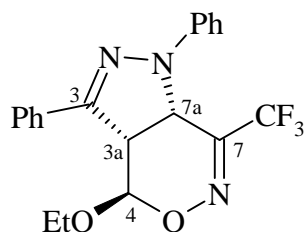
(UH 476)

V 15

Ansatz: 591 mg (3.00 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**)
 692 mg (3.00 mmol) *N*-Phenyl-benzhydrazonoylchlorid (**19**)
 0.50 ml (4.00 mmol) abs. Triethylamin
 20.0 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 4. Die Reaktionszeit betrug zwei Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: Man erhält 102 mg (10 %) gelbes Öl (*exo*-**20c**).

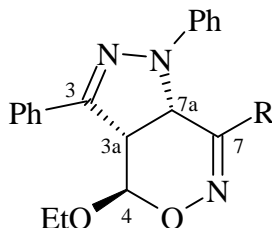


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.70-7.60 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ph), 7.40-7.30 (m, 2 H, Ph), 7.30-7.20 (m, 2 H, Ph), 7.10-7.00 (m, 1 H, Ph), 5.39 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.00 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, 7a-H), 4.25 (dd, J = 11.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.86, δ_{B} = 3.63, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 150.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33$ Hz, C-7), 149.7 (s, C-3), 145.3, 130.8, 129.7, 129.0, 128.8, 126.6, 122.9 (2 s, 5 d, Ph), 120.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 276$ Hz, CF_3), 117.7 (d, Ph), 95.5 (d, C-4), 65.2 (t, OCH_2), 52.4 (d, C-7a), 49.4 (d, C-3a), 14.7 (q, CH_3).

IR (KBr): ν = 3030, 3010 cm^{-1} (=C-H), 2980, 2940 (C-H), 1595 (C=N), 1375 (CH_3), 1205 (C-F), 1150, 1120 (C-O), 765, 750, 690 (Ph).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (389.4):	Ber.	C	61.69	H	4.66	N	10.79
	Gef.	C	61.56	H	4.80	N	10.58

Tab. 35: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen *exo*-**20a-c**

Pos. \ R	¹ H-NMR			¹³ C-NMR		
	Ph	CO ₂ Et	CF ₃	Ph	CO ₂ Et	CF ₃
3				148.6, s	148.7, s	149.7, s
3a	4.20, dd <i>J</i> = 11.2 Hz <i>J</i> = 2.2 Hz	4.13, dd <i>J</i> = 10.9 Hz <i>J</i> = 3.2 Hz	4.25, dd <i>J</i> = 11.0 Hz <i>J</i> = 3.0 Hz	52.2, d	49.5, d	49.4, d
4	5.19, d <i>J</i> = 2.2 Hz	5.30, d <i>J</i> = 3.2 Hz	5.39, d <i>J</i> = 3.0	96.0, d	95.8, d	95.5, d
7				163.0, s	153.9, s	150.4, q ² <i>J</i> _{CF} = 33 Hz
7a	5.02, d <i>J</i> = 11.2 Hz	5.23, d <i>J</i> = 10.9 Hz	5.00, d <i>J</i> = 11.0 Hz	57.3, d	54.2, d	52.4, d
OCH ₂	ABX ₃ -System δ _A = 3.87 δ _B = 3.58 <i>J</i> _{AB} = 9.8 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.0 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 3.85 δ _B = 3.58 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 3.86 δ _B = 3.63 <i>J</i> _{AB} = 9.8 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	64.1, t	65.1, t	65.2, t
CH ₃	1.20, t <i>J</i> = 7.0 Hz	1.20, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.20, t <i>J</i> = 7.1 Hz	14.7, q	14.7, q	14.7, q
R und Ph	Ph 7.80-7.60, m 7.50-7.30, m 7.10-6.95, m 6.95-6.80, m	OCH ₂ 4.12, q <i>J</i> = 7.2 Hz CH ₃ 1.18, t <i>J</i> = 7.2 Hz Ph 7.75-7.65, m 7.50-7.20, m 7.10-6.95, m	Ph 7.70-7.60, m 7.50-7.40, m 7.40-7.30, m 7.30-7.20, m 7.10-7.00, m	Ph 145.7, s 134.9, s 131.2, s 129.9, d 129.1, d 128.8, d 128.6, d 128.5, d 126.8, d 126.3, d 122.7, d 119.0, d	CO 163.1, s OCH ₂ 62.5, t CH ₃ 13.8, q Ph, u. a. 145.1, s 131.2, s	CF ₃ 120.2, q ¹ <i>J</i> _{CF} = 276 Hz Ph 145.3, s 130.8, s 129.7, d 129.0, d 128.8, d 126.6, d 122.9, d 117.7, d

13 Cycloadditionen von Nitrilyliden an 6*H*-1,2-Oxazine

13.1 Darstellung der 1,3-Diaryl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrolderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloadditionen mit Benzonitril-4-nitrophenylmethanid (AAV 5):

In einem ausgeheizten 25 ml Zweihalskolben werden unter Argonatmosphäre das 6*H*-1,2-Oxazin und *N*-(4-Nitrobenzyl)benzimidoylchlorid (**23**) in Toluol gelöst. Mit einer Dosierpumpe wird langsam eine Lösung aus Triethylamin in Toluol zu dem Ansatz gegeben. Nach Beendigung der Umsetzung wird die Reaktionslösung mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

1*a*- und 1*b*-*exo*-4-Ethoxy-1-(4-nitrophenyl)-3,7-diphenyl-1,3*a*,4,7*a*-tetrahydro-5-oxa-2,6-diazainden (**a-26**, **b-26**)

(ES 273)

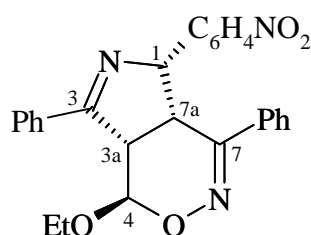
V 16

Ansatz: 203 mg (1.00 mmol) 3-Ethoxy-6-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
 824 mg (3.00 mmol) *N*-(4-Nitrobenzyl)benzimidoylchlorid (**23**)
 405 mg (4.00 mmol) abs. Triethylamin
 15 ml Toluol

Durchführung: Siehe AAV 5. Die Reaktion verlief über 70 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, h = 28 cm, d = 2 cm, LM: Hexan/EtOAc 19:1 bis 6:4 in 3 %- Schritten zu je 100 ml).

Ausbeute: Man erhält 195 mg (44 %) farblose Kristalle (**α-26**) vom Schmp. 175-177 °C und 145 mg (33 %) hellgelbes Harz (**b-26**).

α-26



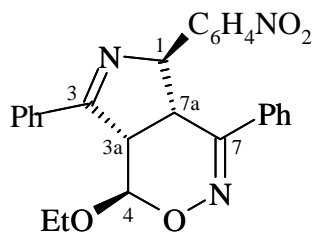
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.00-7.90 (m, 4 H, Ar), 7.60-7.50 (m, 3 H, Ar), 7.45-7.35 (m, 3 H, Ar), 7.35-7.25 (m, 2 H, Ar), 7.10-7.00 (m, 2 H, Ar), 5.91 (d, J = 9.9 Hz, 1 H, 1-H), 5.26 (s, 1 H, 4-H), 4.27 (dd, J = 10.7 Hz, J = 9.9 Hz, 1 H, 7a-H), 4.14 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.75, δ_{B} = 3.52, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 173.2, 163.7 (2 s, C-3, C-7), 147.1, 145.8, 134.2, 132.1, 131.6, 130.3, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 125.8, 122.4 (4 s, 8 d, Ar), 95.7 (d, C-4), 79.1 (d, C-1), 63.6 (t, OCH_2), 54.4 (d, C-3a), 36.9 (d, C-7a), 14.6 (q, CH_3).

IR (Film): ν = 3060 cm^{-1} ($=\text{C-H}$), 2980, 2930, 2890 (C-H), 1630 (C=N), 1520 (NO_2), 1345 (NO_2), 1600, 1580, 1500 (Ph), 1105 (C-O), 770, 695 (Ph).

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (441.5):	Ber.	C	70.74	H	5.25	N	9.52
	Gef.	C	70.48	H	5.25	N	9.18

b-26



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.15-8.05 (m, 2 H, Ar), 8.00-7.90 (m, 2 H, Ar), 7.60-7.50 (m, 3 H, Ar), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ar), 7.40-7.30 (m, 2 H, Ar), 7.25-7.15 (m, 2 H, Ar), 5.30 (dd, J = 6.6 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.22 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.16 (ddd, J = 9.7 Hz, J = 2.0, J = 1.4 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.88, δ_{B} = 3.55, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.59 (dd, J = 9.7 Hz, J = 6.6 Hz, 1 H, 7a-H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 172.9, 165.0 (s, C-3, C-7), 149.1, 133.7, 132.2, 131.6, 130.6, 129.0, 128.7, 128.3, 127.8, 126.4, 123.8 (3 s, 7 d, Ar), 96.5 (d, C-4), 81.9 (d, C-1), 63.9 (t, OCH_2), 54.7 (d, C-3a), 42.5 (d, C-7a), 14.7 (q, CH_3).

IR (KBr): $\nu = 3045 \text{ cm}^{-1}$ (=C-H), 2980, 2930 (C-H), 1605 (C=N), 1520 (NO₂), 1345 (NO₂), 770, 740 (Ph).

C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₄ (441.5): Ber.	C	70.74	H	5.25	N	9.52
Gef.	C	70.76	H	5.28	N	9.62

1a- und 1b-exo-4-Ethoxy-7-ethoxycarbonyl-1-(4-nitrophenyl)-3-phenyl-1,3a,4,7a-tetrahydro-5-oxa-2,6-diazainden (a-26b und b-26b)

(ES 275)

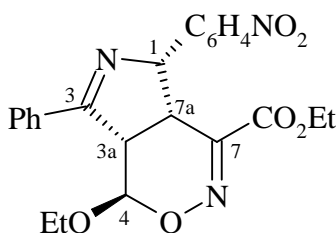
V 17

Ansatz: 200 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6H-1,2-oxazin (**1b**)
 824 mg (3.00 mmol) *N*-(4-Nitrobenzyl)benzimidoylchlorid (**23**)
 405 mg (4.00 mmol) Triethylamin
 11 ml Toluol

Durchführung: Siehe AAV 5. Die Reaktionszeit betrug drei Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, h = 22 cm, d = 2 cm, LM: Hexan/EtOAc 3:1).

Ausbeute: Man erhält 315 mg (72 %) farblose Kristalle (**a-26b**) vom Schmp. 138-139 °C und 113 mg (26 %) hellgelbes Öl (**b-26b**).

a-26b



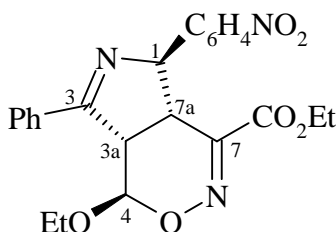
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 8.13$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar), 7.90-7.80 (m, 2 H, Ar), 7.40-7.30 (m, 3 H, Ar), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar), 5.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 1-H), 5.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.23 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 7a-H), 4.12 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H, 3a-H), 4.15-4.00 (m, 2 H, CO₂CH₂), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.73$, $\delta_B = 3.51$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH₂), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 172.8, 162.7 (2 s, C-3, C-7), 157.6 (s, C=O), 147.5, 145.6, 132.2, 131.6, 129.2, 129.0, 128.4, 123.2 (3 s, 5 d, Ar), 96.2 (d, C-4), 78.7 (d, C-1), 64.3 (t, OCH_2), 62.3 (t, OCH_2), 53.7 (d, C-3a), 35.7 (d, C-7a), 14.5, 13.8 (2 q, CH_3).

IR (Film): ν = 3110, 3080 cm^{-1} ($=\text{C-H}$), 2985, 2965, 2940 (C-H), 1715 (C=O), 1630 (C=N), 1600, 1575, 1500 (Ph), 1520, 1345 (NO_2), 1280, 1105 (C-O), 750, 695 (Ph).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ (437.2):	Ber.	C	63.15	H	5.30	N	9.61
	Gef.	C	63.17	H	5.36	N	9.59

b-26b



^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.25-8.10 (m, 2 H, Ar), 7.85-7.75 (m, 2 H, Ar), 7.60-7.40 (m, 3 H, Ar), 7.40-7.30 (m, 2 H, Ar), 5.42 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.38 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 4.50-4.30 (m, 2 H, CO_2CH_2), 4.05 (dd, J = 9.7 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.80, δ_{B} = 3.56, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.53 (dd, J = 9.7 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H, 7a-H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 172.8, 162.8 (2 s, C-3, C-7), 155.8 (s, C=O), 148.4, 147.4, 132.5, 131.4, 128.7, 128.0, 127.6, 123.7 (2 s, 6 d, Ar), 95.3 (d, C-4), 79.1 (d, C-1), 64.5, 62.8 (2 t, OCH_2), 51.1 (d, C-3a), 39.8 (d, C-7a), 14.6, 14.0 (2 q, CH_3).

MS (EI): m/z (%) = 437 (M^+ , 1), 420 (3), 391 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$, 1), 364 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$, 4), 261 (14), 256 (14), 167 (43), 150 (50), 121 ($\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2$, 26), 105 (100), 99 (36), 76 (C_6H_4 , 12), 65 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$, 16), 51 (11).

HRMS für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ (437.2):	Ber.	437.15868
	Gef.	437.15487

1a- und 1b-exo-4-Ethoxy-1-(4-nitrophenyl)-3-phenyl-7-trifluormethyl-1,3a,4,7a-tetrahydro-5-oxa-2,6-diazainden (a-26c und, b-26c)

(ES 278)

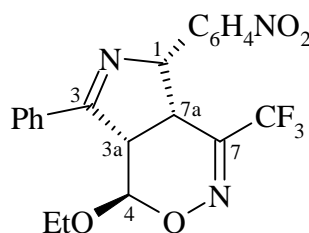
V 18

Ansatz: 152 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6H-1,2-oxazin (**1c**)
 563 mg (2.05 mmol) *N*-(4-Nitrobenzyl)benzimidoylchlorid (**23**)
 405 mg (4.00 mmol) abs. Triethylamin
 15 ml Toluol

Durchführung: Siehe AAV 5. Die Reaktionszeit betrug drei Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, h = 30 cm, d = 1 cm, Hexan/EtOAc 19:1 bis 7:3 in 2 %-Schritten zu je 100 ml).

Ausbeute: Man erhält 76 mg (18 %) farblose Kristalle (**a-26c**) vom Schmp. 97-99 °C und 64 mg (15 %) eines gelben Harzes (**b-26c**).

a-26c

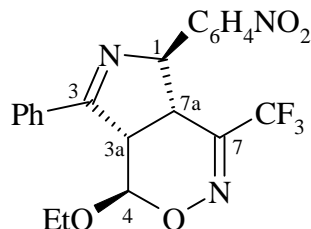


¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar), 8.00-7.90 (m, 2 H, Ar), 7.60-7.50 (m, 3 H, Ar), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar), 5.99 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H, 1-H), 5.31 (s, 1 H, 4-H), 4.16 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H, 3a-H), 3.80 (dd, *J* = 10.9 Hz, *J* = 9.9 Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 3.71, δ_B = 3.53, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.0 Hz, *J*_{AB} = 9.9 Hz, 2 H, OCH₂), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 172.0 (s, C-3), 159.2 (q, ²*J*_{CF} = 34 Hz, C-7), 147.8, 144.6, 132.0, 131.9, 129.4, 129.3, 128.3, 123.2 (3 s, 5 d, Ar), 119.7 (q, ¹*J*_{CF} = 274 Hz, CF₃), 97.7 (d, C-4), 79.6 (d, C-1), 64.2 (t, OCH₂), 55.6 (d, C-3a), 35.5 (d, C-7a), 14.5 (q, CH₃).

IR (KBr): ν = 3080, 3060 cm⁻¹ (=C-H), 2980, 2930, 2890 (C-H), 1630 (C=N), 1600, 1580, 1500 (Ph), 1525, 1345 (NO₂), 1185 (C-F), 1150, 1120 (C-O), 750, 695 (Ph).

$C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$ (433.4):	Ber.	C	58.20	H	4.19	N	9.70
	Gef.	C	58.06	H	4.17	N	9.68

b-26c

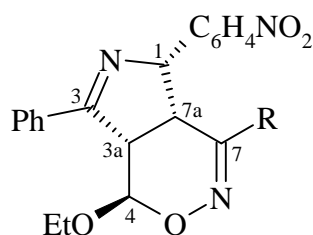
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 2 H, Ar), 7.90-7.80 (m, 2 H, Ar), 7.60-7.45 (m, 3 H, Ar), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 2 H, Ar), 5.47 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H, 1-H), 5.26 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.19 (ddd, J = 9.7 Hz, J = 2.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_A = 3.81, δ_B = 3.57, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.29 (dd, J = 9.7 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H, 7a-H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 171.9 (s, C-3), 155.9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33$ Hz, C-7), 147.7, 132.0, 131.8, 129.0, 128.3, 128.2, 127.8, 124.1 (3 s, 5 d, Ar), 120.3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 277$ Hz, CF_3), 96.8 (d, C-4), 79.8 (d, C-1), 64.8 (t, OCH_2), 53.1 (d, C-3a), 39.5 (d, C-7a), 14.6 (q, CH_3).

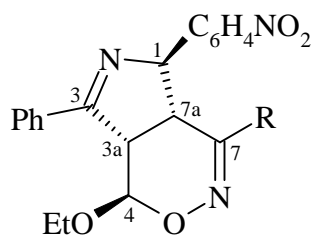
IR (KBr): ν = 3110, 3060 cm^{-1} ($=\text{C-H}$), 2980, 2935, 2900 (C-H), 1625 (C=N), 1600, 1580, 1500 (Ph), 1525, 1350 (NO_2), 1270 (C-F), 1140 (C-O), 740, 700 (Ph).

MS (EI): m/z (%) = 433 (M^+ , 16), 357 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4$, 18), 341 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_8$, 100), 320 (10), 308 (17), 289 (71), 262 (23), 231 (29), 192 (30), 179 (27), 165 (19), 115 (21), 110 (20), 89 (C_7H_5 , 12), 77 (C_6H_5 , 6).

HRMS für $C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$ (433.4): Ber. 433.12494
Gef. 433.12732

Tab. 36: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen α -**26a-c**

Pos. \ R	¹ H-NMR			¹³ C-NMR		
	Ph	CO ₂ Et	CF ₃	Ph	CO ₂ Et	CF ₃
1	5.91, d <i>J</i> = 9.9 Hz	5.92, d <i>J</i> = 9.5 Hz	5.99, d <i>J</i> = 9.9 Hz	79.1, s	78.7, s	79.6, s
3				173.2, s	172.8, s	172.0, s
3a	4.14, d <i>J</i> = 10.7 Hz	4.12, dd <i>J</i> = 10.8 Hz <i>J</i> = 1.6 Hz	4.16, d <i>J</i> = 10.9 Hz	54.4, d	53.7, d	55.6, d
4	5.26, s	5.30, d <i>J</i> = 1.6 Hz	5.31, s	95.7, d	96.2, d	97.7, d
7				163.7, s	162.7, s	159.2, q ² <i>J</i> _{CF} = 34 Hz
7a	4.27, dd <i>J</i> = 10.7 Hz <i>J</i> = 9.9 Hz	4.23, dd <i>J</i> = 10.8 Hz <i>J</i> = 9.5 Hz	3.80, dd <i>J</i> = 10.9 Hz <i>J</i> = 9.9 Hz	36.9, d	35.7, d	35.5, d
OCH ₂	ABX ₃ - System δ_A = 3.75 δ_B = 3.52 <i>J</i> _{AB} = 9.8 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.0 Hz	ABX ₃ - System δ_A = 3.73 δ_B = 3.51 <i>J</i> _{AB} = 9.8 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ - System δ_A = 3.71 δ_B = 3.53 <i>J</i> _{AB} = 9.9 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.0 Hz	63.6, t	64.3, t	64.2, t
CH ₃	1.16, q <i>J</i> = 7.0 Hz	1.16, q <i>J</i> = 7.1 Hz	1.19, q <i>J</i> = 7.0 Hz	14.6, q	14.5, q	14.5, q
ipso-Ph				147.1, s 145.8, s 134.2, s 132.1, s	147.5, s 145.6, s 132.2, s	147.8, s 144.6, s 131.9, s

Tab. 37: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen **b-26a-c**

Pos. \ R	¹ H-NMR			¹³ C-NMR		
	Ph	CO ₂ Et	CF ₃	Ph	CO ₂ Et	CF ₃
1	5.30, dd <i>J</i> = 6.6 Hz <i>J</i> = 2.0 Hz	5.42, d <i>J</i> = 2.0 Hz	5.47, dd <i>J</i> = 4.8 Hz <i>J</i> = 1.8 Hz	81.9, d	79.1, d	79.8, d
3				172.9, s	172.8, d	171.9, d
3a	4.16, ddd <i>J</i> = 9.7 Hz <i>J</i> = 2.0 Hz <i>J</i> = 1.4 Hz	4.05, dd <i>J</i> = 9.7 Hz <i>J</i> = 1.9 Hz	4.19, ddd <i>J</i> = 9.7 Hz <i>J</i> = 2.3 Hz <i>J</i> = 1.8 Hz	54.7, d	51.1, d	53.1, d
4	5.22, d <i>J</i> = 1.4 Hz	5.38, d <i>J</i> = 1.9 Hz	5.26, d <i>J</i> = 2.3 Hz	96.5, d	95.3, d	96.8, d
7				165.0, s	162.8, s	155.9, q ² <i>J</i> _{CF} = 33 Hz
7a	3.59, dd <i>J</i> = 9.7 Hz <i>J</i> = 6.6 Hz	3.53, dd <i>J</i> = 9.7 Hz <i>J</i> = 2.0 Hz	3.29, dd <i>J</i> = 9.7 Hz <i>J</i> = 4.8 Hz	42.5, d	39.8, d	39.5, d
OCH ₂	ABX ₃ - System <i>δ</i> _A = 3.88 <i>δ</i> _B = 3.55 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ - System <i>δ</i> _A = 3.80 <i>δ</i> _B = 3.56 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ - System <i>δ</i> _A = 3.81 <i>δ</i> _B = 3.57 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	63.9, t	64.5, t 62.8, t	64.8, t
CH ₃	1.19, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.16, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.17, t <i>J</i> = 7.1 Hz	14.7, q	14.6, q 14.0, q	14.6, q
ipso-Ph				149.1, s 133.7, s 132.2, s	148.4, s 147.4, s	147.7, s 132.0, s

14 Cycloadditionen von Diazoverbindungen an 6*H*-1,2-Oxazine

14.1 Cycloadditionen der 6*H*-1,2-Oxazine 1a-c mit Trimethylsilyldiazomethan (28)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloadditionen mit Trimethylsilyldiazomethan (AAV 6):

Das 6*H*-1,2-Oxazin **1** wird in die Trimethylsilyldiazomethanolösung (2 M in Hexan) (**28**) gegeben. Die Umsetzung erfolgt unter ständigem Rühren bei Zimmertemperatur im abgedunkelten Reaktionskolben (Alufolie). Zur Aufarbeitung werden die flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt (bis 0.1 mbar, Zimmertemp.) und anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

exo-4-Ethoxy-7-phenyl-4,7a-dihydro-3a*H*-5-oxa-1,2,6-triazainden (*exo*-**29a**)

(ES 193)

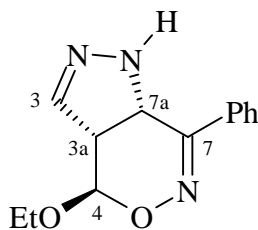
V 19

Ansatz: 600 mg (2.96 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
3.00 ml (6.00 mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2 M in Hexan) (**28**)

Durchführung: Siehe AAV 6. Die Reaktion verlief über 8 Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, h = 17 cm, d = 1 cm, LM: Hexan/EtOAc 7:3 (250 ml), 6:4 (250 ml)).

Ausbeute: Man erhält 366 mg (50 %) elfenbeinfarbene Kristalle (*exo*-**29a**). Die Verbindung *endo*-**29a** wurde in einer öligen, leicht verunreinigten Fraktion (18 mg) isoliert. Im ¹H-NMR-Spektrum vom Rohprodukt vor der säulenchromatographischen Reinigung beträgt das Verhältnis *exo*-**29a** zu *endo*-**29a** 10:1.

exo-**29a**



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.80-7.60 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ph), 6.82 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 5.68 (br s, 1 H, N-H), 5.15 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.71 (d, *J* = 10.9 Hz,

1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.91$, $\delta_B = 3.65$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH₂), 3.61 (ddd, $J = 10.9$ Hz, $J = 3.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, 3a-H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

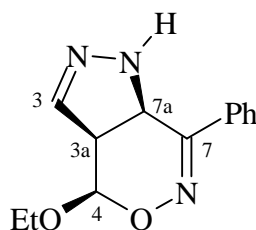
¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 156.7$ (s, C-7), 142.5 (d, C-3), 132.9, 130.3, 128.9, 126.4 (s, 3 d, Ph), 93.8 (d, C-4), 64.5 (t, OCH₂), 49.7, 48.3 (2 d, C-3a, C-7a), 14.8 (q, CH₃).

¹⁵N-NMR (CDCl₃, 50.7 MHz, ¹H / ¹⁵N-HMBC-Korr.): $\delta = -21.5$ (N-6, Kreuzpeak mit 4-H und 7a-H), -32.6 (N-2, Kreuzpeak mit 3a-H und 7a-H), -240.6 (N-1, Kreuzpeak mit 3a-H und 7a-H).

IR (KBr): $\nu = 3465$ cm⁻¹ (N-H), 3025 (=C-H), 2980, 2950, 2900 (C-H), 1620 (C=N), 1110, 1075 (C-O), 760, 695 (Ph).

C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ (245.3): Ber.	C	63.33	H	6.16	N	17.13
Gef.	C	62.93	H	6.08	N	17.12

endo-**29a**



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 7.75$ -7.60 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.35 (m, 3 H, Ph), 6.91 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.70 (br s, 1 H, N-H), 5.13 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.65 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.96$, $\delta_B = 3.68$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH₂), 3.72 (ddd, $J = 11.9$ Hz, $J = 3.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, 3a-H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 158.2$ (s, C-7), 142.5 (d, C-3), 133.7, 130.5, 129.0, 126.4 (s, 3 d, Ph), 94.4 (d, C-4), 65.0 (t, OCH₂), 50.9, 48.4 (2 d, C-3a, C-7a), 14.9 (q, CH₃).

Wegen der Verunreinigungen wurden kein IR-Spektren und keine Elementaranalyse angefertigt.

Trotz der ähnlichen Spektren handelt es sich bei den Verbindungen *exo*-**29a** und *endo*-**29a** eindeutig um zwei Verbindungen. Im Spektrum des Rohproduktes wurden beide nebeneinander nachgewiesen.

***exo*-4-Ethoxy-7-ethoxycarbonyl-4,7a-dihydro-3aH-5-oxa-1,2,6-triazainden (*exo*-**29b**)**

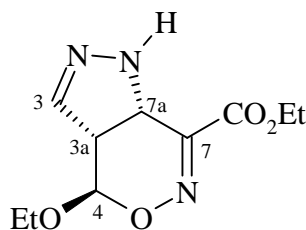
(ES 196)

V 20

Ansatz: 204 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6*H*-1,2-oxazin (**1b**)
1.00 ml (2.00 mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2 M in Hexan) (**28**)

Durchführung: Siehe AAV 6. Die Reaktion verlief über 6 Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, h = 16 cm, d = 1 cm, LM: Hexan/EtOAc 7:3 (250 ml), 6:4 (250 ml)).

Ausbeute: Man erhält 220 mg (91 %) gelbe Kristalle (*exo*-**29b**) vom Schmp 78 – 80 °C.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.77 (d, J = 1.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.29 (s, 1 H, N-H), 4.98 (d, J = 5.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.39 (q, J = 6.7 Hz, 2 H, CO₂CH₂), 4.38 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 3.97, δ_B = 3.67, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.7$ Hz, 2 H, CH₂), 3.39 (ddd, J = 10.3 Hz, J = 5.3 Hz, J = 1.0 Hz, 1 H, 3a-H), 1.39 (t, J = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 163.0 (s, C=O), 150.9 (s, C-7), 140.9 (d, C-3), 95.8 (d, C-4), 65.6, 62.4 (2 t, OCH₂), 51.2, 46.7 (2 d, C-3a, C-7a), 14.8, 14.0 (2 q, CH₃).

¹⁵N-NMR (CDCl₃, 50.7 MHz, ¹H / ¹⁵N-HMBC-Korr.): δ = 11.8 (N-6, Kreuzpeak mit 4-H und 7a-H), -31.6 (N-1 Kreuzpeak mit 3-H, 3a-H und 7a-H), -241.8 (N-1, Kreuzpeak mit 3-H, 3a-H und 7a-H).

IR (KBr): $\nu = 3520, 3475 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 2995 (C-H), 1710 (C=O), 1600 (C=N), 1450 (CH₂), 1380 (CH₃), 1300, 1290, 1180, 1095 (C-O).

C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₄ (241.3):	Ber.	C 49.79	H 6.27	N 17.42
	Gef.	C 49.87	H 6.61	N 17.52

***exo*-4-Ethoxy-7-trifluormethyl-4,7a-dihydro-3a*H*-5-oxa-1,2,6-triazainden (*exo*-29c)**

(ES 200)

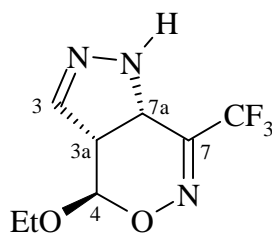
V 21

Ansatz: 197 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**)

1.00 ml (2.00 mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2 M in Hexan) (**28**)

Durchführung: Siehe AAV 6. Die Reaktion verlief über 5 Tage. Das Trimethylsilyldiazomethan wurde i. Vak. entfernt (0.01 mbar, Zimmertemp.). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, h = 20 cm, d = 1 cm, LM: Hexan/EtOAc 8:2 (250 ml), 7:3 (250 ml), 6:4 (200 ml)).

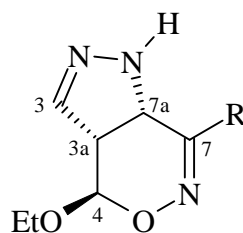
Ausbeute: Man erhält 72 mg (30 %) *exo*-29c als braunes Öl.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 6.84$ (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.08 (br s, 1 H, N-H), 4.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.29 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.96$, $\delta_B = 3.69$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH₂), 3.42 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H, 3a-H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 149.1$ (q, $^2J_{CF} = 33$ Hz, C-7), 141.3 (d, C-3), 120.6 (q, $^1J_{CF} = 277$ Hz, CF₃), 96.2 (d, C-4), 65.0 (t, OCH₂), 50.0, 47.3 (2 d, C-3a, C-7a), 14.9 (q, CH₃).

Weitere analytische Daten liegen nicht vor.

Tab. 38: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen *exo*-**29a-c**

	¹ H-NMR			¹³ C-NMR		
	R = Ph	R = CO ₂ Et	R = CF ₃	R = Ph	R = CO ₂ Et	R = CF ₃
NH	5.68, br s	6.29, s	6.08, br s			
3	6.82, d <i>J</i> = 1.3 Hz	6.77, d <i>J</i> = 1.0 Hz	6.84, d <i>J</i> = 1.2 Hz	142.5, d	140.9, d	141.3, d
3a	3.61, ddd <i>J</i> = 10.9 Hz <i>J</i> = 3.7 Hz <i>J</i> = 1.3 Hz	3.39, ddd <i>J</i> = 10.3 Hz <i>J</i> = 5.3 Hz <i>J</i> = 1.0 Hz	3.42, ddd <i>J</i> = 10.3 Hz <i>J</i> = 5.6 Hz <i>J</i> = 1.2 Hz	48.3, d	46.7, d	47.3, d
4	5.15, d <i>J</i> = 3.7 Hz	4.98, d <i>J</i> = 5.3 Hz	4.93, d <i>J</i> = 5.6 Hz	93.8, d	95.8, d	96.2, d
7				156.7, s	150.9, s	149.1, q ² <i>J</i> _{CF} = 33 Hz
7a	4.71, d <i>J</i> = 10.9 Hz	4.38, d <i>J</i> = 10.3 Hz	4.29, d <i>J</i> = 10.3 Hz	49.7, d	51.2, d	50.0, d
OCH ₂	ABX ₃ - System δ _A = 3.91 δ _B = 3.65 <i>J</i> = 9.8 Hz <i>J</i> = 7.1 Hz	ABX ₃ - System δ _A = 3.97 δ _B = 3.67 <i>J</i> = 9.7 Hz <i>J</i> = 7.1 Hz	ABX ₃ - System δ _A = 3.96 δ _B = 3.69 <i>J</i> = 9.8 Hz <i>J</i> = 7.1 Hz	64.5, t	65.6, t	65.0, t
CH ₃	1.22, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.24, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.25, t <i>J</i> = 7.1 Hz	14.8, q	14.8, q	14.9, q
R	Ph 7.80-7.60 m, 2 H 7.50-7.40 m, 3 H	CH ₂ 4.39, q <i>J</i> = 6.7 Hz CH ₃ 1.39, t <i>J</i> = 6.7 Hz		Ph 132.9, s 130.3, d 128.9, d 126.4, d	C=O 163.0, s CH ₂ 62.4, t CH ₃ 14.0, q	CF ₃ 120.6, q ¹ <i>J</i> _{CF} = 277 Hz

14.2 Cycloadditionen der 6*H*-1,2-Oxazine 1a-c mit den Diazoessigsäureester 32a bzw. 32b

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloadditionen mit Diazoessigsäureestern (AAV 7): Das 6*H*-1,2-Oxazin **1** wird in dem Diazoessigsäureester **32** gelöst. Man schlägt den Kolben in Alufolie ein und läßt die Reaktionslösung die angegebene Zeit bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wird der überschüssige Diazoessigsäureester **32** i. Vak. entfernt (bis 0.1 mbar, Raumtemp.). Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

exo-4-Ethoxy-3-methoxycarbonyl-7-phenyl-1,3a,4,7a-tetrahydro-5-oxa-1,2,6-triazainden (*exo*-**33a**)

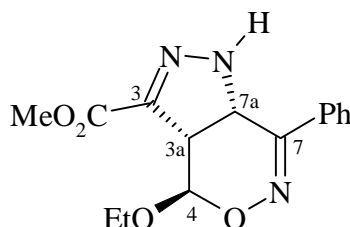
(ES 164)

V 22

Ansatz: 360 mg (1.77 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
2.00 ml Diazoessigsäuremethylester (**32a**)

Durchführung: Siehe AAV 7. Die Reaktion verlief über 14 Tage. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 10 cm, d = 1 cm, EtOAc/Hexan 4:1).

Ausbeute: Man erhält 454 mg (85 %) farblose Kristalle (*exo*-**33a**) vom Schmp. 43°C.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.72-7.64 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.41 (m, 3 H, Ph), 6.15 (s, 1 H, NH), 5.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 4.99 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, 7a-H), 3.88 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 3a-H), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 3.82, δ_B = 3.65, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.1 Hz, *J*_{AB} = 9.8 Hz, 2 H, OCH₂), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): δ = 162.2 (s, C=O), 155.8 (s, C-7), 140.8 (s, C-3), 132.5, 130.7, 129.2, 126.1 (s, 3 d, Ph), 92.0 (d, C-4), 64.2 (t, OCH₂), 52.4 (q, OCH₃), 51.4 (d, C-7a), 46.7 (d, C-3a), 14.8 (q, CH₃).

IR (KBr): $\nu = 3350 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1735 (C=O), 1445 (CH_2), 1235, 1110 (C-O), 735, 700 (Ph).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (303.3):	Ber.	C	59.40	H	5.65	N	13.85
	Gef.	C	59.40	H	5.86	N	13.16

***exo*-3-Ethoxycarbonyl-4-ethoxy-7-phenyl-4,7a-dihydro-3a*H*-5-oxa-1,2,6-triazainden
(*exo*-33b)**

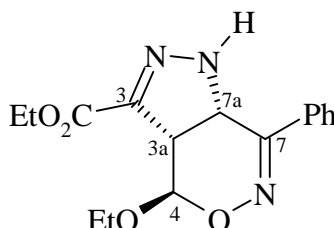
(ES 198)

V 23

Ansatz: 600 mg (3.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
0.90 ml Diazoessigsäureethylester (**32b**)

Durchführung: Siehe AAV 7. Die Reaktion verlief über 10 Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , flash, $h = 16 \text{ cm}$, $d = 1 \text{ cm}$, LM: Hexan/EtOAc 18:3).

Ausbeute: Man erhält 289 mg (30 %) gelbes Harz (*exo*-33b).



^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.80\text{--}7.60$ (m, 2 H, Ph), 7.50–7.40 (m, 3 H, Ph), 6.18 (br s, 1 H, N-H), 5.78 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 5.00 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1 H, 7a-H), 4.33 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, CO_2CH_2), 3.89 (dd, $J = 11.8 \text{ Hz}$, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems ($\delta_{\text{A}} = 3.83$, $\delta_{\text{B}} = 3.66$, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{\text{AB}} = 9.8 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 1.37 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, COCH_2CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 161.5$ (s, C=O), 155.8 (s, C-7), 140.4 (s, C-3), 132.3, 130.3, 128.8, 125.9 (s, 3 d, Ph), 91.9 (d, C-4), 63.8, 60.1 (2 t, OCH_2), 51.1 (d, C-7a), 46.5 (d, C-3a), 14.5, 13.9 (2 t, CH_3).

^{15}N -NMR (CDCl_3 , 50.7 MHz, $^1\text{H} / ^{15}\text{N}$ -HMBC-Korr.): $\delta = -10.0$ (N-2, Kreuzpeak mit 3a-H und 7a-H), -24.1 (N-6, Kreuzpeak mit 4-H und 7a-H), -236.5 (N-1, Kreuzpeak mit 3a-H und 7a-H).

IR (KBr): $\nu = 3310 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 3060 (=C-H), 2980, 2955, 2935 (C-H), 1735 (C=O), 1580 (C=N), 1445 (CH₂), 1265, 1235, 1105 (C-O), 735, 700 (Ph).

C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ (317.4):	Ber.	C	60.56	H	6.03	N	11.24
	Gef.	C	60.41	H	5.92	N	11.38

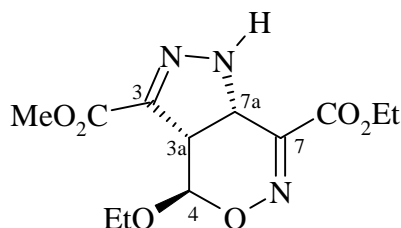
***exo*-4-Ethoxy-7-ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-1,3a,4,7a-tetrahydro-5-oxa-1,2,6-triazainden (*exo*-33c)**

(ES 123)

V 24

Ansatz: 215 mg (1.09 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6 *H*-1,2-oxazin (**1b**)
2.00 ml Diazoessigsäuremethylester (**32a**)

Durchführung: Siehe AAV 7. Die Reaktion verlief über 8 Tage. Das Rohprodukt wurde in Diethylether umkristallisiert. Man erhält 185 mg (57 %) hellgelbe Kristalle *exo*-33c vom Schmp. 106-110°C.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 6.91$ (s, 1 H, NH), 5.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 4.38$, $\delta_B = 4.36$, $J_{AB} = 18.1$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, 2 H, CO₂CH₂), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.82$, $\delta_B = 3.65$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.7$ Hz, OCH₂), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 163.2$, 162.2 (2 s, C=O), 150.0 (s, C-7), 138.9 (s, C-3), 93.1 (d, C-4), 65.0, 62.8 (2 t, OCH₂), 52.5 (q, OCH₃), 51.9 (d, C-7a), 45.8 (d, C-3a), 14.8, 14.1 (2 q, CH₃).

IR (KBr): $\nu = 3400 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1715, 1695 (C=O), 1575, 1550 (C=N), 1440 (CH₂), 1290, 1125, 1110 (C-O).

$C_{12}H_{17}N_3O_6$ (299.3): Ber.	C 48.16	H 5.73	N 14.04
Gef.	C 48.24	H 5.81	N 13.82

***exo*-4-Ethoxy-7-trifluormethyl-3-methoxycarbonyl-1,3a,4,7a-tetrahydro-5-oxa-1,2,6-triazainden (*exo*-33d)**

(ES 165)

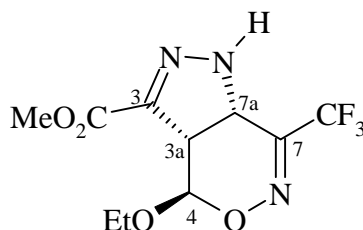
V 25

Ansatz: 213 mg (1.08 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**)

2.00 ml Diazoessigsäuremethylester (**32a**)

Durchführung: Siehe AAV 7. Die Dauer der Umsetzung betrug vier Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO_2 , flash, $h = 15$ cm, $d = 1$ cm, Hexan/EtOAc 5:1).

Ausbeute: Man erhält 259 mg (82 %) braunes Öl *exo*-33d.



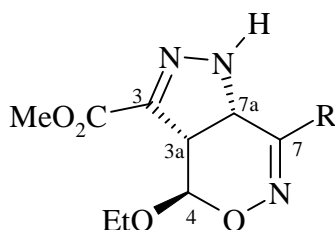
1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 6.58$ (s, 1 H, N-H), 5.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 4-H), 4.62 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, 7a-H), 3.90 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 3a-H), 3.86 (s, 3 H, OCH_3), AB-Teil eines ABX_3 -Systems ($\delta_A = 3.79$, $\delta_B = 3.65$, $J_{AB} = 9.8$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz): $\delta = 161.9$ (s, C=O), 149.2 (q, $^2J_{CF} = 32$ Hz, C-7), 139.5 (s, C-3), 120.4 (q, $^1J_{CF} = 275$ Hz, CF_3), 93.5 (d, C-4), 65.0 (t, OCH_2), 52.5 (q, OCH_3), 50.2 (d, 7a-C), 47.2 (d, 3a-C), 14.7 (q, CH_3).

IR (KBr): $\nu = 3350$ cm^{-1} (N-H), 3080 (=C-H), 2985, 2960, 2905 (C-H), 1735 (C=O), 1675 (C=N), 1445 (CH_2), 1350 (C-F), 1200, 1150, 1115 (C-O).

Eine Elementaranalyse wurde nicht angefertigt, da die Substanz sofort in einer Folgereaktion eingesetzt wurde.

Tab. 39: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen *exo*-**33a**, *exo*-**33c** und *exo*-**33d**



Pos. \ R	¹ H-NMR			¹³ C-NMR		
	R = Ph	R = CO ₂ Et	R = CF ₃	R = Ph	R = CO ₂ Et	R = CF ₃
NH	6.15, s	6.91, s	6.58, s			
3				140.8, s	138.9, s	139.5, s
3a	3.88, dd <i>J</i> = 11.9 Hz <i>J</i> = 2.1 Hz	3.80, dd <i>J</i> = 11.5 Hz <i>J</i> = 2.4 Hz	3.90, dd <i>J</i> = 11.9 Hz <i>J</i> = 2.3 Hz	46.7, d	45.8, d	47.2, d
4	5.77, d <i>J</i> = 2.1 Hz	5.82, d <i>J</i> = 2.4 Hz	5.77, d <i>J</i> = 2.3 Hz	92.0, d	93.1, d	93.5, d
7				155.8, s	150.0, s	149.2, q ² <i>J</i> _{CF} = 32 Hz
7a	4.99, d <i>J</i> = 11.9 Hz	4.66, d <i>J</i> = 11.5 Hz	4.62, d <i>J</i> = 11.9	51.4, d	51.9, d	50.2, d
OCH ₂	ABX ₃ - System δ _A = 3.82 δ _B = 3.65 <i>J</i> = 9.8 Hz <i>J</i> = 7.1 Hz	ABX ₃ - System δ _A = 3.82 δ _B = 3.65 <i>J</i> = 9.7 Hz <i>J</i> = 7.1 Hz	ABX ₃ - System δ _A = 3.79 δ _B = 3.65 <i>J</i> = 9.8 Hz <i>J</i> = 7.1 Hz	64.2, t	65.0, t	65.0, t
CH ₃	1.18, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.19, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.19, t <i>J</i> = 7.1 Hz	14.8, q	14.8, q	14.7, q
C=O				162.2, s	162.2, s	161.9, s
OCH ₃	3.86, s	3.84, s	3.86, s	52.4, q	52.5, q	52.5, q
R	Ph 7.72-7.64 m, 2 H 7.50-7.41 m, 3 H	CH ₂ ABX ₃ -System δ _A = 4.38 δ _B = 4.36 <i>J</i> = 7.1 Hz <i>J</i> = 18.1 Hz CH ₃ 1.38, t <i>J</i> = 7.1 Hz		Ph 132.5, s 130.7, d 129.2, d 126.1, d	C=O 163.2, s CH ₂ 62.8, t CH ₃ 14.1, q	CF ₃ 120.4, q ¹ <i>J</i> _{CF} = 275 Hz

15 Cycloadditionen von Azomethinylden an 6*H*-1,2-Oxazine

15.1 Reaktionen der 6*H*-1,2-Oxazine 1a-c mit (S)-2-(Benzylidenamino)propionsäureester

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloadditionen mit Azomethinylden (AAV 8):

2-(Benzylidenamino)propionsäureester **44** und trockenes Lithiumbromid werden in abs. Acetonitril bzw. abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach der Zugabe von DBU wird nach 20 Minuten als letzte Komponente das 6*H*-1,2-Oxazin **1a** in den Ansatz gegeben. Die Umsetzung erfolgt bei Zimmertemperatur. Nach Abschluß der Umsetzung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit einer ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wird.

2-Amino-2-(6-ethoxy-5,6-dihydro-3-phenyl-4*H*-1,2-oxazin-5-yl)propionsäuremethylester (**45a**) und *exo*-4-Ethoxy-3-methoxycarbonyl-3-methyl-1,7-diphenyl-1,2,3,3a,4,7a-hexahydro-5-oxa-2,6-diazainden (*exo*-**46a**)

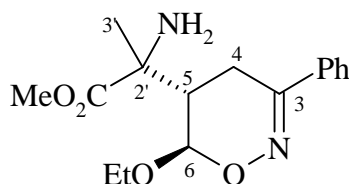
(ES 21)

V 26

Ansatz: 202 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
574 mg (3.00 mmol) (S)-2-(Benzylidenamino)propionsäuremethylester (**44a**)
457 mg (3.00 mmol) DBU
5.00 ml abs. Acetonitril

Durchführung: Siehe AAV 8. Die Reaktion dauerte 19 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Al₂O₃, Aktiv. III, h = 24 cm, d = 3 cm, Hexan/EtOAc 9:1 bis 7:1).

Ausbeute: Man erhält 138 mg (45 %) eines hellbraunen Öls **45a** und 94 mg (24%) beige Kristalle *exo*-**46a** vom Schmp. 182°C.

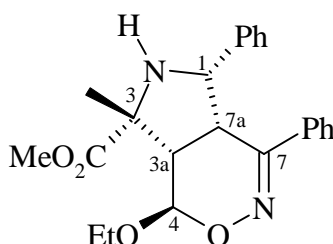
45a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.75-7.65 (m, 2 H, Ph), 7.45-7.30 (m, 3 H, Ph), 4.83 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.97, δ_{B} = 3.59, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.5$ Hz, 2 H, OCH_2), AB-Teil eines ABX -Systems (δ_{A} = 2.76, δ_{B} = 2.53, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 18.0$ Hz, 2 H, 4-H), 2.53 (td, J = 7.4 Hz, J = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 1.34 (s, 3 H, CH_3), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 177.5 (s, C=O), 158.3 (s, C-3), 135.2, 129.7, 128.4, 125.7 (s, 3 d, Ph), 99.2 (d, C-6), 64.8 (t, OCH_2), 58.0 (s, C-2'), 52.4 (q, OCH_3), 41.5 (d, C-5), 24.3 (q, CH_3), 22.4 (t, C-4), 14.9 (q, CH_3).

IR (KBr): ν = 3350 cm^{-1} (N-H), 3065, 3030 ($=\text{C-H}$) 2980, 2935 (C-H), 1735 (C=O), 1645 (C=N), 1600, 1580, 1500 (Ph), 1450 (CH_2), 1190, 1125, 1095, 1045 (C-O), 750, 695 (Ph).

Eine passende Elementaranalyse wurde vom Ethylester *exo*-**46b** erhalten.

***exo*-46a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.15-7.04 (m, 1 H, Ph), 7.04-6.95 (m, 4 H, Ph), 6.95-6.85 (m, 5 H, Ph), 4.85 (d, J = 6.1 Hz, 1 H, 4-H), 4.61 (d, J = 9.6 Hz, 1 H, 1-H), 3.92 (dd, J = 9.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H, 7a-H), 3.80 (s, 3 H, CO_2CH_3), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.91, δ_{B} = 3.54, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.5$ Hz, 2 H, OCH_2), 2.87 (br s, 1 H, N-H), 2.56 (dd, J = 8.0 Hz, J = 6.1 Hz, 1 H, 3a-H), 1.54 (s, 3 H, CH_3), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 173.9 (s, C=O), 160.2 (s, C-7), 137.8, 135.3, 128.9, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 126.2 (2 s, 6 d, Ph), 97.5 (d, C-4), 67.3 (s, C-3), 64.9 (t, OCH_2), 64.1 (d, C-1), 52.4 (d, C-3a), 51.0 (q, OCH_3), 41.5 (d, C-7a), 24.5, 15.0 (2 q, CH_3).

IR (KBr): ν = 3330 cm^{-1} (N-H), 3060, 3030 ($=\text{C-H}$), 2980, 2960 (C-H), 1735 (C=O), 1635 (C=N), 1600, 1580, 1500 (Ph), 1165, 1140 (C-O), 750, 695 (Ph).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (392.5):	Ber.	C 70.03	H 6.64	N 7.10
	Gef.	C 69.70	H 6.62	N 7.10

2-Amino-2-(6-ethoxy-5,6-dihydro-3-phenyl-4*H*-1,2-oxazin-5-yl)propionsäureethylester (45b) und *exo*-4-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-3-methyl-1,7-diphenyl-1,2,3,3a,4,7a-hexahydro-5-oxa-2,6-diazainden (*exo*-46b)

(ES 293)

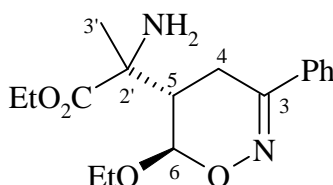
V 27

Ansatz: 202 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
 615 mg (3.00 mmol) (*S*)-2-(Benzylidenamino)propionsäureethylester (**44b**)
 457 mg (3.00 mmol) DBU
 260 mg (3.00 mmol) Lithiumbromid
 8.00 ml abs. Tetrahydrofuran

Durchführung: Siehe AAV 8 Die Reaktion verlief über 5 Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , flash, $h = 16$ cm, $d = 1$ cm, Hexan/EtOAc je 50 ml Hexan mit zusätzlich 1 ml EtOAc).

Ausbeute: Man erhält 74 mg (23 %) eines farblosen Öls **45b** und 150 mg (37 %) farblose Kristalle *exo*-**46b** vom Schmp. 140-142°C (umkristallisiert aus Ether).

45b



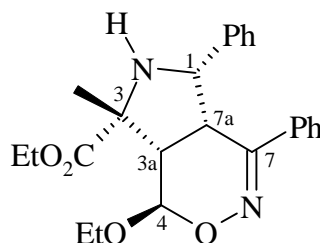
^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.75-7.65 (m, 2 H, Ph), 7.45-7.35 (m, 3 H, Ph), 4.85 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, 6-H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CO_2CH_2), AB-Teil eines ABX_3 -Systems ($\delta_{\text{A}} = 3.95$, $\delta_{\text{B}} = 3.59$, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), AB-Teil eines ABX -Systems

($\delta_A = 2.76$, $\delta_B = 2.72$, $J_{AX} = 7.8$ Hz, $J_{BX} = 7.0$ Hz, $J_{AB} = 17.8$ Hz, 2 H, 4-H), 2.52 (ddd, $J = 7.8$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1 H, 5-H), 1.69 (br s, 2 H, NH_2), 1.32 (s, 3 H, CH_3), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 177.2$ (s, $\text{C}=\text{O}$), 158.4 (s, C-3), 135.3, 129.7, 128.4, 125.6 (s, 3 d, Ph), 98.9 (d, C-6), 64.6, 61.3 (2 t, OCH_2), 57.9 (s, C-2'), 41.3 (d, C-5), 24.3 (q, C-3'), 22.1 (t, C-4), 14.9, 14.1 (2 q, CH_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (322.4):	Ber.	C 63.73	H 7.55	N 8.74
	Gef.	C 63.27	H 7.71	N 8.88

exo-46b



^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.20$ -7.10 (m, 1 H, Ph), 7.10-7.00 (m, 4 H, Ph), 7.00-6.90 (m, 5 H, Ph), 4.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, CO_2CH_2), 3.98 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems ($\delta_A = 3.92$, $\delta_B = 3.51$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.5$ Hz, 2 H, OCH_2), 2.87 (br s, 1 H, N-H), 2.65 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 3a-H), 1.60 (s, 3 H, CH_3), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 173.4$ (s, $\text{C}=\text{O}$), 160.8 (s, C-7), 137.8, 135.3, 128.9, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 126.2 (2 s, 6 d, Ph), 97.5 (d, C-4), 67.3 (s, C-3), 64.6 (t, OCH_2), 64.2 (d, C-1), 61.4 (t, OCH_2), 51.4 (d, C-3a), 41.3 (d, C-7a), 24.7, 14.9, 14.1 (3 q, CH_3).

IR (KBr): $\nu = 3330$ cm^{-1} (N-H), 3035, 3025 ($=\text{C}-\text{H}$), 2985 (C-H), 1735 ($\text{C}=\text{O}$), 1635 ($\text{C}=\text{N}$), 1380 (CH_3), 1140 (C-O), 750, 695 (Ph).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (405.5):	Ber.	C 70.57	H 6.91	N 6.86
	Gef.	C 70.91	H 7.03	N 6.93

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Michael-Addukte mit (S)-2-(Benzylidenamino)propionsäuremethylester (AAV 9): 2-(Benzylidenamino)propionsäureester **44** wird in abs. Acetonitril gelöst. Nach der Zugabe von DBU wird nach 20 Minuten das 6H-1,2-Oxazin in den Ansatz gegeben. Die Reaktion wird bei Zimmertemperatur durchgeführt. Nach Abschluß der Umsetzung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit einer ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wird.

***trans*-2-(Benzylidenamino)-2-(6-ethoxy-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazin-5-yl)-propionsäuremethylester (**47a**)**

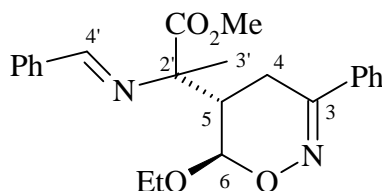
(ES 152)

V 28

Ansatz: 202 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6H-1,2-oxazin (**1a**)
 574 mg (3.00 mmol) (S)-2-(Benzylidenamino)propionsäuremethylester (**44a**)
 457 mg (3.00 mmol) DBU
 5.00 ml abs. Acetonitril

Durchführung: AAV 9. Die Reaktion verlief über sieben Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Al₂O₃, Aktiv. III, h = 24 cm, d = 3 cm, Hexan/EtOAc 9:1 bis 7:1) gereinigt.

Ergebnis: Nach dem Spektrum des Rohproduktes sind drei Verbindungen entstanden. Von der Verbindung **47a** wurden 11 mg (3 %) als farbloses Öl isoliert.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.07 (s, 1 H, 4'-H), 7.80-7.70 (m, 2 H, Ph), 7.60-7.45 (m, 2 H, Ph), 7.40-7.20 (m, 6 H, Ph), 5.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 3.90, δ_B = 3.60, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.1 Hz, *J*_{AB} = 9.5 Hz, 2 H, OCH₂), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 3.27 (ddd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 8.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 5-H), AB-Teil eines ABX-Systems (δ_A =

3.17, $\delta_B = 2.93$, $J_{AX} = 8.8$ Hz, $J_{BX} = 9.8$ Hz, $J_{AB} = 16.7$ Hz, 2 H, 4-H), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 174.5$ (s, C=O), 172.9 (s, C-3), 149.4 (d, C-4'), 133.9, 131.9, 130.9, 129.8, 128.7, 128.5, 127.9, 127.2 (2 s, 6 d, Ph), 107.0 (d, C-6), 79.1 (s, C-2'), 65.0 (t, OCH₂), 52.5 (q, OCH₃), 47.6 (d, C-5), 18.2 (t, C-4), 15.1, 14.1 (2 q, CH₃).

IR (KBr): $\nu = 3060, 3030$ cm⁻¹ (=C-H), 2980, 2935 (C-H), 1735 (C=O), 1645 (C=N), 1600, 1580, 1495 (Ph), 1450 (CH₂), 1190, 1125, 1095 (C-O), 760, 695 (Ph).

C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄ (394.5):	Ber.	C 70.03	H 6.64	N 7.25
	Gef.	C 67.23	H 6.73	N 7.03

Für eine zweite Elementaranalyse war zu wenig Substanz vorhanden.

***trans*-2-(Benzylidenamino)-2-(6-ethoxy-3-trifluormethyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2-oxazin-5-yl)propionsäuremethylester (47c)**

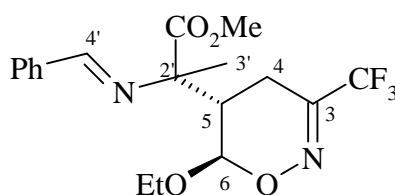
(ES 154)

V 29

Ansatz: 202 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**)
 574mg (3.00 mmol) (*S*)-2-(Benzylidenamino)propionsäuremethylester (**44a**)
 457 mg (3.00 mmol) DBU
 5 ml abs. Acetonitril

Durchführung: AAV 9. Die Reaktion verlief über sieben Tage. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Al₂O₃, Aktiv. III, h = 37 cm, d = 2.5 cm, Hexan/EtOAc 15:1 bis 0:10) gereinigt.

Ergebnis: Man erhält 19 mg (5 %) eines farblosen Öls **47c**. Im ¹H-NMR vom Rohprodukt sind weitere Produkte zu erkennen, die nicht identifiziert werden können.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 8.28$ (s, 1 H, 4'-H), 5.14 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, 6-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.84$, $\delta_B = 3.54$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.5$ Hz, 2 H, OCH₂),

3.66 (s, 3 H, OCH₃), 2.74 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 5.9 Hz, J = 4.7 Hz, 1 H, 5-H), AB-Teil eines ABX-Systems ($\delta_A = 2.55$, $\delta_B = 2.30$, $J_{AX} = 7.9$ Hz, $J_{BX} = 5.9$ Hz, $J_{AB} = 19.0$ Hz, 2 H, 4-H), 1.40 (s, 3 H, CH₃), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 173.0 (s, C=O), 162.5 (d, C-4'), 149.4 (q, $^2J_{CF} = 33$ Hz, C-3), 136.1, 131.4, 128.6, 128.4 (s, 3d, Ph), 120.2 (q, $^1J_{CF} = 275$ Hz, CF₃), 99.3 (d, C-6), 67.8 (s, C-2'), 65.4 (t, OCH₂), 52.3 (q, OCH₃), 40.1 (d, C-5), 20.9 (q, CH₃) 19.1 (t, C-4), 14.8 (q, CH₃).

IR (KBr): ν = 3095, 3030 cm⁻¹ (=C-H), 2980, 2955, 2925 (C-H), 1745 (C=O), 1670, 1635 (C=N), 1600, 1580 (Ph), 1280 (C-F), 1195, 1145 (C-O), 750, 690 (Ph).

C ₁₈ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₄ (386.4):	Ber.	C 55.96	H 6.48	N 7.25
	Gef.	C 54.06	H 5.85	N 7.32

Für eine zweite Elementaranalyse war zu wenig Substanz vorhanden.

15.2 Reaktionen der 6H-1,2-Oxazine 1a-c mit 2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloadditionen mit 2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester (AAV 10):

Das 6H-1,2-Oxazin **1**, der (S)-2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester (**48**) und das Lithiumbromid werden in einem ausgeheizten Reaktionsgefäß in abs. THF gelöst. Dann gibt man das DBU langsam in den Ansatz, wobei sich die Reaktionslösung gelb verfärbt. Nach ca. 30 min. ist die Lösung trüb. Ist die Umsetzung abgeschlossen, wird das Rohprodukt mit einer ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wird.

3-Benzyl-4-ethoxy-3-ethoxycarbonyl-1,7-diphenyl-1,2,3,3a,4,7a-hexahydro-5-oxa-2,6-diazainden (*exo*-**49a**)

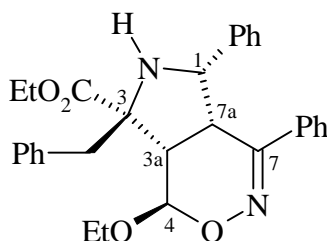
(ES 254)

V 30

Ansatz: 202 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
 703 mg (2.50 mmol) (*S*)-2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester (**48**)
 260 mg (3.00 mmol) Lithiumbromid (1 h bei 180°C und 1 mbar getrocknet)
 457 mg (3.00 mmol) DBU
 8.00 ml abs. THF

Durchführung: Siehe AAV 10. Die Umsetzung dauerte 22 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, flash, h = 18 cm, d = 2 cm, LM: Hexan/EtOAc mit Konzentrationsgradienten).

Ausbeute: Man erhält 353 mg (73%) eines farblosen Feststoffes (*exo*-**49b**) vom Schmp. 144-145°C.



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.30-7.25 (m, 5 H, Ph), 7.25-7.20 (m, 1 H, Ph), 7.15-7.10 (m, 4 H, Ph), 7.10-7.05 (m, 2 H, Ph), 7.05-6.90 (m, 3 H, Ph), 5.08 (d, J = 4.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.75 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, 1-H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CO₂CH₂), 3.98 (dd, J = 9.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 3.94, δ_B = 3.61, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.6$ Hz, 2 H, OCH₂), 3.35, 3.18 (2 d, J = 13.5 Hz, 2 H, PhCH₂), 2.81 (dd, J = 8.4 Hz, J = 4.7 Hz, 1 H, 3a-H), 2.70 (br s, 1 H, NH), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): δ = 172.2 (s, C=O), 161.1 (s, C=N), 138.5, 136.0, 135.3, 129.9, 128.9, 128.3, 128.1, 127.8, 127.5, 127.4, 126.9, 126.2 (3 s, 9 d, Ph), 97.6 (d, C-4), 71.8 (s, C-3), 64.3 (t, OCH₂), 63.2 (d, C-1), 61.1 (t, OCH₂), 50.8 (d, C-3a), 41.8 (t, PhCH₂), 40.5 (d, C-7a), 14.9, 14.0 (2 q, CH₃).

IR (KBr): $\nu = 3435 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 3060, 3030 (=C-H), 2980, 2935, 2900 (C-H), 1735 (C=O), 1640 (C=N), 1600, 1495 (Ph), 1445 (CH_3), 1250, 1195, 1105 (C-O), 755, 750, 700 (Ph).

$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (484.6): Ber. C 74.36 H 6.66 N 5.78

Gef. C 74.43 H 6.76 N 5.74

3-Benzyl-4-ethoxy-3,7-di(ethoxycarbonyl)-1-phenyl-1,2,3,3a,4,7a-hexahydro-5-oxa-2,6-diazinden (*exo*-49b) und 5-(1-Benzylidenamino-1-ethoxycarbonyl-2-phenylethyl)-6-ethoxy-3-ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazin (50)

(ES 263)

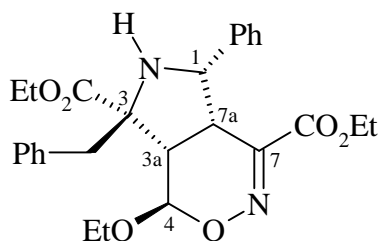
V 31

Ansatz: 200 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6H-1,2-oxazin (**1b**)
 703 mg (2.50 mmol) (*S*)-2-(Benzylidenamino)-3-phenylpropionsäureethylester (**48**)
 261 mg (3.00 mmol) Lithiumbromid (1 h bei 180°C und 1 mbar getrocknet)
 457 mg (3.00 mmol) DBU
 8.00 ml abs. Ether

Durchführung: Siehe AAV 10. Die Umsetzung dauerte 66 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , flash, $h = 23 \text{ cm}$, $d = 2 \text{ cm}$, LM: Hexan/EtOAc mit Konzentrationsgradienten).

Ausbeute: Man erhält 372 mg (77 %) gelbe Kristalle (*exo*-49b) vom Schmp. 155 - 156 °C und 14 mg (3 %) eines gelben Öls (**50**) .

***exo*-49b**



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.40\text{--}7.30$ (m, 2 H, Ph), $7.30\text{--}7.15$ (m, 8 H, Ph), 5.15 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 4.74 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 4.18 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, OCH_2), 3.89 (dd, $J = 8.7 \text{ Hz}$, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems ($\delta_{\text{A}} = 3.86$, $\delta_{\text{B}} = 3.59$, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{\text{AB}} = 9.6 \text{ Hz}$, 2 H, OCH_2), AB-Teil eines ABX_3 -Systems ($\delta_{\text{A}} = 3.77$, $\delta_{\text{B}} = 3.74$, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{\text{AB}} = 14.8 \text{ Hz}$, 2 H, OCH_2), 3.64, 3.07 (2 d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 2 H, PhCH_2),

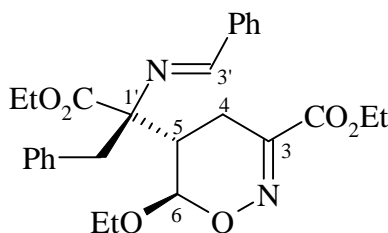
2.69 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 3a-H), 2.53 (br s, 1 H, N-H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): $\delta = 172.1$ (s, C=O), 163.0 (s, C-7), 154.2 (s, C=O), 138.1, 135.9, 129.9, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.0 (2 s, 6 d, Ph), 97.8 (d, C-4), 70.6 (s, C-3), 65.1 (t, OCH₂), 62.4 (d, C-1), 61.6, 61.3 (2 t, OCH₂), 49.4 (d, C-3a), 42.3 (t, PhCH₂), 39.5 (d, C-7a), 14.9, 14.0, 13.7 (3 q, CH₃).

IR (KBr): $\nu = 3360$ cm⁻¹ (N-H), 3085, 3060 (=C-H), 2980, 2935, 2895 (C-H), 1735 (C=O), 1600, 1495 (Ph) 1200, 1105 (C-O), 745, 700 (Ph).

C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₆ (480.6):	Ber.	C	67.48	H	6.71	N	5.83
	Gef.	C	67.75	H	6.76	N	5.84

50

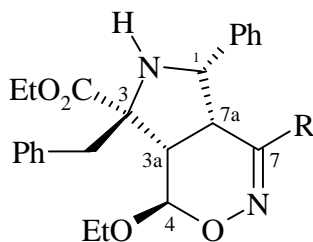


¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 7.89$ (s, 1 H, 3'-H), 7.60-7.55 (m, 2 H, Ph), 7.45-7.35 (m, 3 H, Ph), 7.25-7.10 (m, 2 H, Ph), 7.00-6.95 (m, 3 H, Ph), 4.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, 6-H), 4.36 AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 4.38$, $\delta_B = 4.35$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 10.7$ Hz, 2 H, OCH₂), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH₂), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.87$, $\delta_B = 3.49$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.6$ Hz, 2 H, OCH₂), 3.35 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, PhCH₂), 3.10-2.90 (m, 3 H, 4-H, PhCH₂), 2.84 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H, 5-H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 171.5$ (s, C=O), 164.8 (d, C-3'), 163.5 (s, C=O), 152.0 (s, C-3), 136.5, 135.2, 131.0, 130.9, 128.5, 128.2, 128.1, 127.1 (2 s, 6 d, Ph), 101.2 (d, C-6), 70.2 (s, C-1'), 65.8, 62.0, 60.9 (3 t, OCH₂), 42.2 (t, PhCH₂), 41.4 (d, C-5), 22.2 (t, C-4), 14.7, 14.2, 14.1 (3 q, CH₃).

Wegen der geringen Substanzmenge wurde keine Elementaranalyse erstellt.

Tab. 40: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen *exo*-**49a** und *exo*-**49b**



Pos. \ R	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
	Ph	CO ₂ Et	Ph	CO ₂ Et
1	4.75, d <i>J</i> = 9.4 Hz	4.74, d <i>J</i> = 8.7 Hz	63.2, d	62.4, d
3			71.8, s	70.6, s
3a	2.81, dd <i>J</i> = 8.4 Hz <i>J</i> = 4.7 Hz	2.69, dd <i>J</i> = 8.4 Hz <i>J</i> = 5.4 Hz	50.8, d	49.4, d
4	5.08, d <i>J</i> = 4.7 Hz	5.15, d <i>J</i> = 5.4 Hz	97.6, d	97.8, d
7			161.1, s	163.0, s
7a	3.98, dd <i>J</i> = 9.4 Hz <i>J</i> = 8.4 Hz	3.89, dd <i>J</i> = 8.7 Hz <i>J</i> = 8.4 Hz	40.5, d	39.5, d
OCH ₂	ABX ₃ -System δ _A = 3.94 δ _B = 3.61 <i>J</i> _{AB} = 9.6 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 3.86 δ _B = 3.59 <i>J</i> _{AB} = 9.6 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	64.3, t 61.1, t	65.1, t 61.6, t 61.3, t
CH ₃	1.32, t <i>J</i> = 7.2 Hz 1.23, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.27, t <i>J</i> = 7.1 Hz 1.21, t <i>J</i> = 7.1 Hz 1.05, t <i>J</i> = 7.1 Hz	14.9, q 14.0, q	14.9, q 14.0, q 13.7, q
C=O			172.2, s	172.1, s 154.2, s
CH ₂ Ph	δ _A = 3.35, d δ _B = 3.18, d <i>J</i> _{AB} = 13.5 Hz	δ _A = 3.64, d δ _B = 3.07, d <i>J</i> _{AB} = 13.4 Hz	41.8, t	42.3, t

16 Cycloaddition von *a*-C,*N*-Diphenylnitron an 6*H*-1,2-Oxazine

3*b*-exo-4-Ethoxy-2,3,7-triphenyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-2*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (52)
und 1*a*-exo-4-Ethoxy-1,2,7-triphenyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-2*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden (53)

(ES 74)

V 32

Ansatz: 202 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
394 mg (2.00 mmol) *a*-C,*N*-Diphenylnitron (**51**)
20.0 ml abs. Toluol

Durchführung: Alle Komponenten wurden in einem Reaktionsgefäß 74 Stunden auf 85°C erhitzt. Anschließend wurde das Toluol i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Säule: Alox, Aktiv. III, LM: Hexan/EtOAc 8:1). Das Verhältnis **52:53** betrug im ¹H-NMR-Spektrum vom Rohprodukt 3:2.

Ausbeute: Man erhält 54 mg (13 %) eines gelben Harzes **52**. Das Produkt **53** wurde nicht eluiert.

(ES 167)

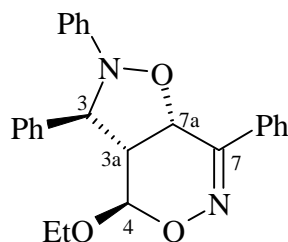
V 33

Ansatz: 200 mg (0.99 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
1.97 g (10.0 mol) *a*-C,*N*-Diphenylnitron (**51**)
10.0 ml abs. Methylenchlorid

Durchführung: Das 6*H*-1,2-Oxazin **1a** und das Nitron **51** wurden in ein Gefäß (10 ml) für Reaktionen unter Hochdruck gegeben. Das Leervolumen wurde mit abs. Methylenchlorid aufgefüllt. Die Umsetzung erfolgte bei 14 kbar und 40°C. Nach fünfzehn Tagen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Vorreinigung zum Abtrennung vom Nitron: SiO₂, h = 30 cm, d = 3 cm, LM: Hexan/EtOAc = 4:1; Isolierung: Präparative HPLC, Nucleosil 100-5, Flow: 10 ml/min, LM: Hexan/EtOAc = 8:1, RI-Detektion). Das Verhältnis von **52** zu **53** im Spektrum vom Rohprodukt betrug 5:1.

Ausbeute: Man erhält 128 mg (32 %) hellgelbe Kristalle **52** vom Schmp. 142-145°C und 3 mg (1 %) eines bräunlichen Feststoffs **53** vom Schmp. 122-123°C.

52



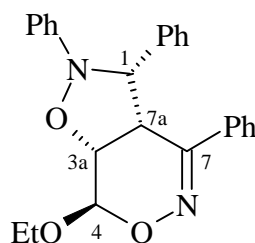
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.95-7.70 (m, 2 H, Ph), 7.75-7.10 (m, 8 H, Ph), 7.01 (m, 2 H, Ph), 6.87-6.67 (m, 3 H, Ph), 5.17 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, 7a-H), 4.75 (d, J = 6.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, 3-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.94, δ_{B} = 3.57, J_{AX} = J_{BX} = 7.1 Hz, J_{AB} = 9.7 Hz, 2 H, OCH_2), 2.99 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 6.3 Hz, J = 5.7 Hz, 1 H, 3a-H), 1.56 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.5 (s, C-7), 149.8, 139.9, 133.5, 130.2, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 126.9, 126.7, 122.7 (3 s, 9 d, Ph), 99.2 (d, C-4), 71.4 (d, C-3), 68.2 (d, C-7a), 65.5 (t, OCH_2), 53.8 (d, C-3a), 15.1 (q, CH_3).

IR (KBr): ν = 3060, 3030 cm^{-1} ($=\text{C-H}$), 2980, 2960, 2925 (C-H), 1640 (C=N), 1600, 1500 (Ph), 1460 (CH_2), 1380 (CH_3), 760, 690 (Ph).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (400.5):	Ber.	C	74.98	H	6.04	N	7.00
	Gef.	C	74.99	H	6.04	N	7.02

53



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.40-7.25 (m, 7 H, Ph), 7.20-7.05 (m, 7 H, Ph), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, Ph), 5.18 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 5.16 (d, J = 9.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.70 (dd, J = 9.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H, 3a-H), 4.19 (dd, J = 9.8 Hz, J = 9.4 Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.86, δ_{B} = 3.63, J_{AX} = J_{BX} = 7.1 Hz, J_{AB} = 9.8 Hz, 2 H, OCH_2), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 159.9 (s, C-7), 149.7, 137.0, 134.5, 130.0, 129.0, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 126.0, 122.7, 114.9 (3 s, 9 d, Ph), 96.4 (d, C-4), 76.5 (d, C-3a), 72.8 (d, C-1), 64.0 (t, OCH_2), 42.8 (d, C-7a), 14.7 (q, CH_3).

IR (KBr): ν = 3060, 3025 cm^{-1} ($=\text{C-H}$), 2990, 2965, 2920 (C-H), 1600, 1490 (Ph), 1455 (CH_2), 1115, 1085, 1075 (C-O), 765, 755, 705, 690 (Ph).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (400.5):	Ber.	C 74.98	H 6.04	N 7.00
	Gef.	C 74.86	H 6.25	N 6.93

17 Folgereaktionen der Cycloaddukte

17.1 Palladiumkatalysierte Hydrierungen der Oxazine

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion mit Palladium-Kohle (AAV 11): Palladium-Kohle (10 % Pd) und Ethanol werden in einen Rundkolben gegeben. Durch diese Suspension wird eine Stunde lang Wasserstoffgas durchgeleitet. Anschließend wird das Oxazin in die Apparatur gegeben. Nun wird der kontinuierliche Wasserstoffstrom unterbrochen und der Kolben mit einem wasserstoffgefüllten Ballon bestückt. Nach der Umsetzung wird die Reaktionslösung über Celite filtriert. Nachdem man das Lösungsmittel i. Vak. entfernt hat, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

***exo*-1a-(4-Aminophenyl)-4-ethoxy-3a,7-diphenyl-1,2,3,3a,4,7a-hexahydro-5-oxa-2,6-diazainden (65a)**

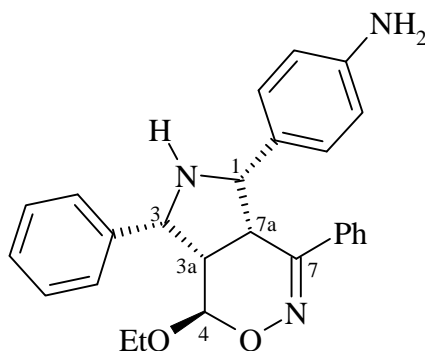
(ES 282)

V 34

Ansatz: 40.0 mg (0.10 mmol) α -**26a**
23.0 mg Palladium-Kohle
8 ml Ethanol

Durchführung: Siehe AAV 11. Die Umsetzung dauerte 17 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , flash, $h = 12$ cm, $d = 1$ cm, LM: Hexan/EtOAc 200 ml 5:5, 100 ml 4:6 und 100 ml 3:7).

Ausbeute: Man erhält 36 mg (90%) hellgelbe Kristalle **65a** vom Schmp. 163-164°C.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.60-7.50 (m, 2 H, Ph), 7.45-7.35 (m, 2 H, Ph), 7.35-7.25 (m, 1 H, Ph), 7.25-7.05 (m, 5 H, Ph), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, Ar), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, Ar), 4.64 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.63 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.61 (d, J = 9.7 Hz, 1 H, 1-H), 3.86 (dd, J = 9.7 Hz, J = 9.1 Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.62, δ_{B} = 3.17, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 2.86 (ddd, J = 9.1 Hz, J = 6.6 Hz, J = 2.3 Hz, 1 H, 3a-H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 164.0 (s, C-7), 145.6 (s, C- NH_2), 139.1, 135.9, 129.2, 129.0, 128.7, 128.4, 127.7, 127.4, 127.3, 126.2, 114.3 (3 s, 8 d, Ar, Ph), 96.6 (d, C-4), 65.1, 64.1 (d, C-1, C-3), 63.0 (t, OCH_2), 47.0 (d, C-3a), 39.6 (d, C-7a), 14.5 (q, CH_3).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ (409.5):	Ber.	C	67.46	H	6.65	N	10.26
	Gef.	C	67.29	H	6.93	N	9.77

***exo*-1a-(4-Aminophenyl)-4-ethoxy-7-ethoxycarbonyl-3a-phenyl-1,2,3,3a,4,7a-hexahydro-5-oxa-2,6-diazainden (65b)**

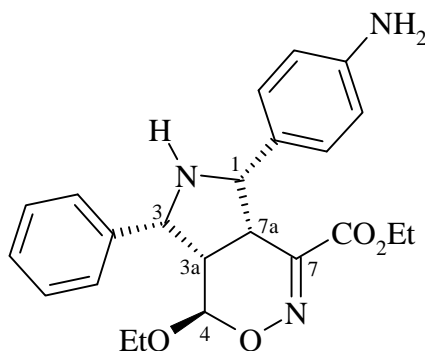
(ES 280)

V 35

Ansatz: 130 mg (0.30 mmol) α -**26b**
 40.0 mg Palladium-Kohle
 10.0 ml Ethanol

Durchführung: Siehe AAV 11. Die Reaktionszeit betrug 4 Stunden. Die Umsetzung vom Rohprodukt war quantitativ und verlief sehr sauber. Das Rohprodukt (137 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , flash, h = 12 cm, d = 1 cm, LM: Hexan/EtOAc 200 ml 5:5, 100 ml 4:6 und 100 ml 3:7)

Ausbeute: Man erhält 46 mg (35%) hellgelbe Kristalle **65b**.

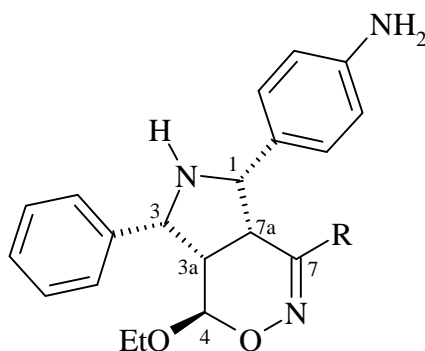


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 2 H, Ph), 7.37 (t, $J \approx 7.1$ Hz, 2 H, Ph), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, Ph), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, Ar), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, Ar), 4.56 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 1-H), 4.52 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.84 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CO_2CH_2), 3.74 (dd, J = 9.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H, 7a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems ($\delta_{\text{A}} = 3.59$, $\delta_{\text{B}} = 3.09$, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.4$ Hz, 2 H, OCH_2), 2.80 (ddd, J = 9.6 Hz, J = 7.7 Hz, J = 3.7 Hz, 1 H, 3a-H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 163.2 (s, C-7), 156.1 (s, C=O), 146.1, 139.2, 129.7, 128.2, 127.8, 127.6, 127.4, 114.5 (3 s, 5 d, Ar, Ph), 97.2 (d, C-4), 64.4, 62.9 (2 d, C-1, C-3), 63.9, 61.5 (2 t, 2 OCH_2), 44.4 (d, C-3a), 37.1 (d, C-7a), 14.5 (q, CH_3), 13.8 (q, CH_3).

IR (KBr): ν = 3375 cm^{-1} (N-H), 3030 ($=\text{C-H}$), 2980, 2930, 2880 (C-H), 1720 (C=O), 1625 (C=N), 1520 (N-H), 1110 (C-O).

Eine Elementaranalyse wurde nicht angefertigt.

Tab. 41: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen **65a** und **65b**

Pos. \ R	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
	Ph	CO ₂ Et	Ph	CO ₂ Et
1	4.61, d <i>J</i> = 9.7 Hz	4.52, d <i>J</i> = 8.4 Hz	65.1, d 64.1, d	64.4, d 62.9, d
3	4.63, d <i>J</i> = 6.6 Hz	4.56, d <i>J</i> = 7.7 Hz		
3a	2.86, ddd <i>J</i> = 9.1 Hz <i>J</i> = 6.6 Hz <i>J</i> = 2.3 Hz	2.80, ddd <i>J</i> = 9.6 Hz <i>J</i> = 7.7 Hz <i>J</i> = 3.7 Hz	47.0, d	44.4, d
4	4.64, d <i>J</i> = 2.3 Hz	4.52, d <i>J</i> = 3.7 Hz	96.6, d	97.2, d
7			164.0, s	163.2, s
7a	3.86, dd <i>J</i> = 9.7 Hz <i>J</i> = 9.1 Hz	3.74, dd <i>J</i> = 9.6 Hz <i>J</i> = 8.4 Hz	39.6, d	37.1, d
OCH ₂	ABX ₃ -System δ _A = 3.62 δ _B = 3.17 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 3.59 δ _B = 3.09 <i>J</i> _{AB} = 9.4 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	63.0, t	63.9, t
CH ₃	0.88, t <i>J</i> = 7.1 Hz	0.86, t <i>J</i> = 7.1 Hz	14.5, q	14.5, q
ipso-Ph			145.6, s 139.1, s 135.9, s 129.2, s	146.1, s 139.2, s 128.2, s

17.2 Reduktionen mit Natriumcyanoborhydrid

exo-4-Ethoxy-3,7a-diphenyl-4,6,7,7a-tetrahydro-3aH-1,5-dioxa-2,6-diazainden (*exo*-66)

(ES 201)

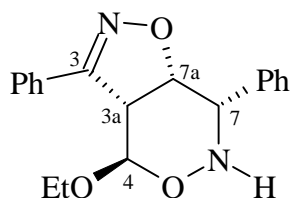
V 36

Ansatz: 193 mg (0.60 mmol) *exo*-13a
320 mg (5.09 mmol) Natriumcyanoborhydrid
2.00 ml Eisessig

Durchführung: Das Oxazin *exo*-13a wurde in Eisessig gelöst. Die ersten 80 mg Natriumcyanoborhydrid wurden sofort, die weiteren drei Portionen nach 2.5, 5 und 19 Stunden in den Ansatz gegeben. Nach 23 Stunden wurde der Ansatz mit konz. Natronlauge neutralisiert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde aus DMSO umkristallisiert. Das Produkt ist in heißem DMSO löslich. In der Kälte fällt das Produkt wieder aus. In Chloroform und Wasser löst sich *exo*-66 nicht.

Ausbeute: Man erhält 203 mg (96%) farblose Kristalle *exo*-66 vom Schmp. 176-178°C.

exo-66



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300 MHz, 353 K): δ = 7.90-7.80 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 5 H, Ph), 7.40-7.25 (m, 3 H, Ph), 7.16 (s br, 1 H, N-H), 4.71 (dd, J = 7.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1 H, 7a-H), 4.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.56 (d, J = 2.7 Hz, 1 H, 7-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.77, δ_{B} = 3.41, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 10.1$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.65 (dd, J = 8.0 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 3a-H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 75.5 MHz, 353 K): δ = 159.3 (s, C-3), 136.2, 128.8 (2 s, Ph), 129.8, 128.1, 127.8, 127.7*, 127.3 (5 d, Ph), 102.4 (d, C-4), 82.0 (d, C-7a), 64.8 (d, C-7), 59.7 (t, OCH_2), 50.0 (d, C-3a), 14.5 (q, CH_3); * Signal hat doppelte Intensität.

IR (KBr): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 3060 (=C-H), 2980, 2905 (C-H), 1560 (C=N), 1580, 1500 (Ph), 1445 (CH₃), 1130, 1045 (C-O), 770, 700 (Ph).

C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₃ (323.4):	Ber.	C	70.35	H	6.21	N	8.64
	Gef.	C	69.98	H	5.96	N	8.48

***exo*-4-Ethoxy-6-ethyl-3,7a-diphenyl-4,6,7,7a-tetrahydro-3a*H*-1,5-dioxo-2,6-diazainden (*exo*-67) und *exo*-(6-Acetyl-4-ethoxy-3,7a-diphenyl-4,6,7,7a-tetrahydro-3a*H*-1,5-dioxo-2,6-diazainden (*exo*-64)**

(ES 232)

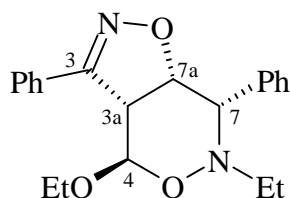
V 37

Ansatz: 322 mg (1.00 mmol) *exo*-13a
 557 mg (8.84 mmol) Natriumcyanoborhydrid
 4.00 ml Eisessig

Durchführung: In einem ausgeheizten 10 ml Spitzkolben wurden unter Argonatmosphäre 400 mg (1.24 mmol) Oxazin *exo*-13a in 4.00 ml Eisessig gelöst. Natriumcyanoborhydrid wurde portionsweise (ca. 80 mg alle acht Stunden) in den Ansatz gegeben. Insgesamt betrug die Reaktionszeit 46 h. Nach Beendigung der Umsetzung wurde die Reaktionslösung mit einem Überschuß an 2N Natronlauge versetzt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Vereinigen der organischen Phasen und dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein farbloser Feststoff isoliert, der säulenchromatographisch gereinigt wurde (SiO₂, flash, h = 25 cm, d = 2 cm, LM: Hexan bis Hexan/EtOAc 8:1 mit einem Konzentrationsgradienten von 2.5% je 100 ml).

Ausbeute: Man erhält zwei Fraktionen mit 94 mg (25 %) *exo*-67 als farblose, feine Nadeln vom Schmp. 159-162°C und 34 mg (10 %) beige Kristalle *exo*-64 vom Schmp. 169-172°C.

***exo*-67**



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.95\text{--}7.90$ (m, 2 H, Ph), $7.50\text{--}7.40$ (m, 2 H, Ph), $7.40\text{--}7.25$ (m, 6 H, Ph), 4.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.64 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 7a-H), 4.03 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 7-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.93$, $\delta_B = 3.51$, $J_{AX} = J_{BX} =$

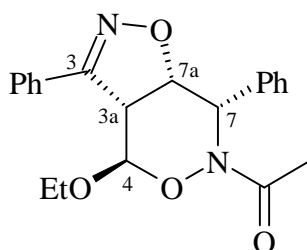
7.1 Hz, $J_{AB} = 9.6$ Hz, 2 H, OCH₂), 3.47 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 2.80$, $\delta_B = 2.53$, $J_{AX} = 7.2$ Hz, $J_{BX} = 6.6$ Hz, $J_{AB} = 13.2$ Hz, 2 H, NCH₂), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.6$ (s, C-3), 136.1, 130.2, 129.3, 129.2, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8 (2 s, 6 d, Ph), 102.7 (d, C-4), 83.9 (d, C-7a), 69.2 (d, C-7), 66.0 (t, OCH₂), 51.1 (d, C-3a), 50.2 (t, NCH₂), 15.0, 11.9 (2 q, CH₃).

IR (KBr): $\nu = 3060$ cm⁻¹ (=C-H), 2975, 2885 (C-H), 1455, 1445 (CH₃), 1130, 1045 (C-O), 770, 700 (Ph).

C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ (352.4):	Ber.	C	71.57	H	6.86	N	7.95
	Gef.	C	71.36	H	6.91	N	7.92

exo-64



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.70$ -7.60 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.20 (m, 8 H, Ph), 5.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 7-H), 5.10 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 7a-H), 4.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, 4-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems ($\delta_A = 3.74$, $\delta_B = 3.67$, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH₂), 3.73 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, 3a-H), 2.10 (s, 3 H, CH₃), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.9$ (s, C=O), 158.0 (s, C-3), 136.9, 130.7, 129.1, 128.3, 127.9, 127.8, 127.1, 126.8 (2 s, 6 d, Ph), 100.4 (d, C-4), 78.6 (d, C-7a), 66.4 (t, OCH₂), 55.8 (d, C-7), 49.6 (d, C-3a), 20.3, 15.0 (2 q, CH₃).

IR (KBr): $\nu = 3070$ cm⁻¹ (=C-H), 2980, 2890 (C-H), 1660 (C=O), 1630 (C=N), 1600, 1580, 1500 (Ph), 1445 (CH₃), 1110, 1100 (C-O), 770 (Ph).

C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ (366.4):	Ber.	C	68.84	H	6.05	N	7.65
	Gef.	C	69.06	H	6.08	N	7.60

17.3 Baseninduzierte Umlagerung

4-Ethoxy-7-phenyl-2,3,3a,4-tetrahydro-5-oxa-1,2,6-triazainden (*exo*-**31**)

(ES 214)

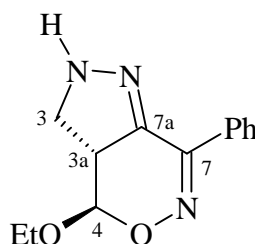
V 38

Ansatz: 263 mg (1.07 mmol) *exo*-**29a**117 mg (3.09 mmol) NaBH₄

8.00 ml abs. EtOH

Durchführung: In einem 25 ml Rundkolben wurden unter Argon-Schutzgasatmosphäre 263 mg (1.07 mmol) Oxazin *exo*-**29a** in 8.00 ml abs. EtOH gelöst. Anschließend wurden 117 mg (3.09 mmol) Natriumborhydrid in der Ansatz gegeben. Die Umsetzung erfolgte bei Zimmertemperatur. Zwei Tage später wurde die Reaktionslösung auf eine Natriumchloridlösung gegeben. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert, bevor man das Lösungsmittel i. Vak. entfernte. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 16 cm, d = 1 cm, Hexan/EtOAc-Konzentrationsgradient von 10:0 bis 5:5).

Ausbeute: Man erhält 158 mg (69 %) eines gelben Öls (*exo*-**31**). Das Spektrum vom Rohprodukt zeigt nur geringe Verunreinigungen bei nahezu quant. Umsatz.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.90-7.80 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.30 (m, 3 H, Ph), 6.11 (s br, 1 H, N-H), 5.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 4.11, δ_B = 3.70, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.1 Hz, *J*_{AB} = 9.8 Hz, 2 H, OCH₂), 3.85 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX-Systems (δ_A = 3.55, δ_B = 3.31, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 9.7 Hz, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 2 H, 3-H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 151.6, 142.4 (2 s, C-7, C-7a), 131.7, 130.3, 128.1, 128.0 (s, 3 d, Ph), 105.0 (d, C-4), 65.9 (t, OCH_2), 53.3 (t, C-3), 46.1 (d, C-3a), 15.1 (q, CH_3).

17.4 Verseifung und Decarboxylierung

exo-3-Carboxy-4-ethoxy-7-phenyl-4,7a-dihydro-3a*H*-1,5-dioxo-2,6-diazainden-3- (*exo*-70a)

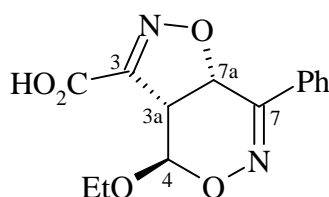
(ES 244)

V 39

Ansatz: 200 mg (0.63 mmol) *exo*-16b
112 mg (1.00 mmol) KOSiMe_3
5.00 ml abs. Diethylether

Durchführung: Der Ester *exo*-16b wurde bei Zimmertemperatur in die Suspension von Kaliumtrimethylsilanolat in Diethylether gegeben. Nach einer Stunde wurden die festen Bestandteile der Suspension durch die Zugabe von Methylenchlorid und einer ges. Ammoniumchloridlösung vollständig gelöst. Kurz vor der Phasentrennung wurde 2 N Salzsäure in die Lösung gegeben. Nach der Separierung wurde die wässrige Phase noch dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wurde.

Ausbeute: Man erhält quantitativ (181 mg) *exo*-70a als farbloses Harz.



^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 9.97 (s br, 1 H, CO_2H), 7.80-7.70 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ph), 5.66 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, 7a-H), 5.58 (d, J = 1.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.16 (dd, J = 1.3 Hz, J = 12.1 Hz, 1 H, 3a-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.81, δ_{B} = 3.63, J_{AX} = J_{BX} = 7.0 Hz, J_{AB} = 9.8 Hz, 2 H, OCH_2), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 75.5 MHz): δ = 162.3 (s, C=O), 156.5 (s, C-3), 150.0 (s, C-7), 132.7, 130.7, 128.8, 126.5 (s, 3 d, Ph), 92.7 (d, C-4), 71.7 (d, C-7a), 64.5 (t, OCH_2), 50.2 (d, C-3a), 14.7 (q, CH_3).

IR (Film): $\nu = 3060 \text{ cm}^{-1}$ (=C-H), 2980, 2950 (C-H), 1723 (C=O), 1600 (C=N), 1235, 1110 (s, C-O), 760, 690 (Ph).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (290.3):	Ber.	C	57.93	H	4.86	N	9.65
	Gef.	C	57.49	H	5.05	N	9.40

***exo*-3-Carboxy-4-ethoxy-7-trifluormethyl-4,7a-dihydro-3a*H*-1,5-dioxa-2,6-diazainden**
(***exo*-70b**)

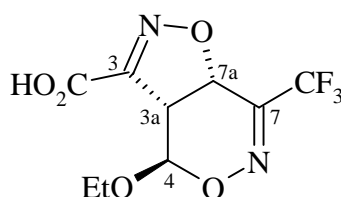
(UH 526)

V 40

Ansatz: 279 mg (0.95 mmol) ***exo*-16f**
183 mg (1.43 mmol) KOSiMe_3
10.0 ml abs. Diethylether

Durchführung: Analog V 39

Ausbeute: Man erhält 170 mg (63 %) Oxazin ***exo*-70b** in Form eines hellbraunen Öls.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 5.26$ (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 7a-H), 4.69 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, 4-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems ($\delta_{\text{A}} = 4.03$, $\delta_{\text{B}} = 3.80$, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.20 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1 H, 3a-H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 75.5 MHz): $\delta = 161.1$ (s, C=O), 150.2 (s, C-3), 142.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30$ Hz, C-7), 119.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 276$ Hz, CF_3), 93.6 (d, C-4), 67.7 (d, C-7a), 64.9 (t, OCH_2), 49.7 (d, C-3a), 14.3 (q, CH_3).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ (282.1):	Ber.	C	38.31	H	3.21	N	9.93
	Gef.	C	38.24	H	3.22	N	10.49

6*t*-Ethoxy-4*r*-hydroxy-5*c*-cyan-3-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2-oxazin (71)

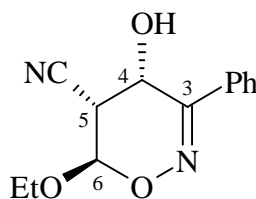
(UH 514)

V 41

Ansatz: 193 mg (0.61 mmol) *exo*-**70a**
 1.10 g (10.8 mmol) abs. Triethylamin
 20 ml abs. Diethylether

Durchführung: In einem ausgeheizten Druckrohr wurden das Oxazin *exo*-**70a** und das abs. Triethylamin in abs. Diethylether gelöst. Die Reaktionslösung wurde eine Stunde auf 91°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit 1 N HCl gewaschen. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, anschließend filtriert, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wurde.

Ausbeute: Man erhält 141 mg (94%) farblose Kristalle **71** vom Schmp. 174-176°C (umkristallisiert aus Chloroform).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.75-7.65 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ph), 5.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 6-H), 5.05 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 4-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 4.03, δ_B = 3.78, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.1 Hz, *J*_{AB} = 9.7 Hz, 2 H, OCH₂), 3.42 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (d⁶-DMSO, 75.5 MHz): δ = 155.9 (s, C=N), 133.0, 129.6, 128.3, 126.6 (s, 3 d, Ph), 116.4 (s, CN), 96.0 (d, C-6), 65.3 (t, OCH₂), 59.0 (d, C-4), 36.6 (C-5), 14.9 (q, CH₃).

IR (KBr): ν = 3205 cm⁻¹ (OH), 2980, 2930, 2890 (C-H), 2260 (C≡N), 1600, 1580, 1500 (Ph), 1285, 1240 (C-O), 1110 (C-O), 1055 (O-H), 750, 695 (Ph).

C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ (246.3):	Ber.	C	63.40	H	5.73	N	11.38
	Gef.	C	63.32	H	5.91	N	11.41

18 Halogenierungen von 6*H*-1,2-Oxazinen

18.1 Chlorierungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Chlorieren und Dehydrohalogenieren (AAV 12):

In einem ausgeheizten Rundkolben mit Dreiwegehahn wird abs. Ether vorgelegt und auf -20 bis -30°C abgekühlt. Durch eine Kanüle wird Chlorgas (Darstellung durch Oxidation von konz. Salzsäure mit Kaliumpermanganat) eingeleitet, bis der Ether eine tiefgelbe Farbe angenommen hat. Nun wird die Gaszufuhr beendet und das 6*H*-1,2-Oxazin in den Ansatz gegeben. Die Umsetzung wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach ca. 2 Stunden, wenn das Edukt verbraucht ist, beginnt man mit der langsamen Zugabe der etherischen Triethylaminlösung und läßt die Reaktionslösung langsam auf Zimmertemp. erwärmen. Nach Beendigung der Umsetzung wird der feste Rückstand durch die Zugabe von ges. Natriumchloridlösung aufgelöst. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst über Natriumsulfat getrocknet und dann filtriert, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wird.

4-Chlor-6-ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (11a) und 4,5-Dichlor-6-ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (75a)

(ES 316)

V 42

Ansatz: 207 mg (1.02 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)

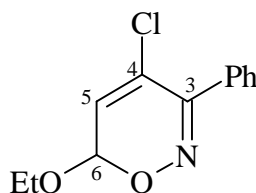
2.00 ml (27.8 mmol) abs. Triethylamin

Chlorgas

28 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 12. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂ flash, h = 15 cm, d = 2 cm, Eluat: Hexan, dem alle 100 ml 2 % mehr EtOAc zugesetzt werden).

Ausbeute: Man erhält 188 mg (78 %) **11a** und 31 mg (13 %, leicht verunreinigt) **75a** als farblose Öle.

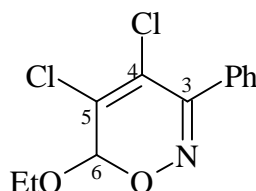
11a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.65-7.50 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ph), 6.45 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.68 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 6-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.96, δ_{B} = 3.68, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.7 (s, C-3), 131.9, 130.3, 128.8, 128.0 (s, 3 d, Ph), 127.8 (s, C-4), 123.3 (d, C-5), 94.7 (d, C-6), 64.3 (t, OCH_2), 14.8 (q, CH_3).

IR (Film): ν = 3060 cm^{-1} (C-H), 2980, 2930, 2900 ($=\text{C-H}$), 1615 (C=N), 1070 (C-O), 765, 700 (Ph).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ (237.7): Ber. C 60.64 H 5.09 N 5.89
 Gef. C 60.24 H 5.22 N 5.76

75a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.60-7.50 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.40 (m, 3 H, Ph), 5.69 (s, 1 H, 6-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.98, δ_{B} = 3.76, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.2 (s, C-3), 131.5, 130.1, 128.9, 128.2 (s, 3 d, Ph), 129.8, 120.6 (2 s, C-4, C-5), 98.3 (d, C-6), 65.0 (t, OCH_2), 14.8 (q, CH_3).

IR und Elementaranalyse wurden nicht angefertigt, da dieses Produkt nicht rein isoliert werden konnte.

4-Chlor-6-ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6H-1,2-oxazin (11b)

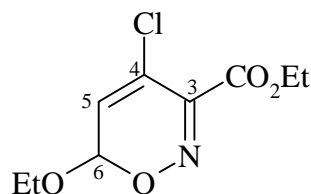
(ES 314)

V 43

Ansatz: 200 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6H-1,2-oxazin (**1b**)
 2.00 ml (27.8 mmol) abs. Triethylamin
 Chlorgas
 28 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 12. Die Reaktionszeit für die Chlorierung betrug 2 Stunden. Die Dehydrohalogenierung lief über Nacht. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 8 cm, d = 1 cm, Eluat: Hexan, dem alle 100 ml 1 % mehr EtOAc zugesetzt wurden).

Ausbeute: Man erhält 182 mg (78 %) eines leicht gelben Öls (**11b**)

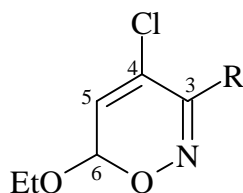


¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.34 (d, J = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.72 (d, J = 5.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CO₂CH₂), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 3.95, δ_B = 3.68, J_{AB} = 9.6 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 160.3 (s, C=O), 148.5 (s, C-3), 122.7 (d, C-5), 121.1 (s, C-4), 95.3 (d, C-6), 64.6, 62.5 (2 t, CH₂), 14.7, 13.9 (2 q, CH₃).

IR (Film): ν = 3100 cm⁻¹ (C-H), 2985, 2975 (=C-H), 1745 (C=O), 1615 (C=N), 1145, 1100, 1070 (C-O).

C ₉ H ₁₂ ClNO ₄ (233.7): Ber.	C	46.27	H	5.18	N	5.99
Gef.	C	46.35	H	5.16	N	6.08

Tab. 42: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen **11a** und **11b**

Pos. \ R	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
	R = Ph	R = CO ₂ Et	R = Ph	R = CO ₂ Et
3			155.7, s	148.5, s
4			127.8, s	121.1, s
5	6.45, d <i>J</i> = 5.1 Hz	6.34, d <i>J</i> = 5.0 Hz	123.3, d	122.7, d
6	5.68, d <i>J</i> = 5.1 Hz	5.72, d <i>J</i> = 5.0 Hz	94.7, d	95.3, d
OCH ₂	ABX ₃ -System δ _A = 3.96 δ _B = 3.68 <i>J</i> _{AB} = 9.7 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 3.95 δ _B = 3.68 <i>J</i> _{AB} = 9.6 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	64.3, t	64.6, t
CH ₃	1.23, q <i>J</i> = 7.1 Hz	1.22, q <i>J</i> = 7.1 Hz	14.8, q	14.7, q
R	Ph 7.65-7.50 m, 2 H 7.50-7.40 m, 3 H	OCH ₂ 4.40, q <i>J</i> = 7.2 Hz CH ₃ , t 1.40 <i>J</i> = 7.2 Hz	Ph 131.9, s 130.3, d 128.8, d 128.0, d	C=O 160.3, s OCH ₂ 62.5, t CH ₃ 13.9, q

18.2 Bromierungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bromierungen (AAV 13):

In einem ausgeheizten Rundkolben wird abs. Diethylether vorgelegt und auf -20 bis -30°C abgekühlt. Anschließend fügt man Brom und das entsprechende Oxazin zu. Der Reaktionsverlauf wird mit Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach dem Verbrauch des Eduktes (ca. 2 Stunden) versetzt man den Ansatz mit Triethylamin. Die Reaktionslösung läßt man anschließend langsam auf Raumtemp. erwärmen. Über Nacht ist die Umsetzung abgeschlossen. Zur Aufarbeitung löst man den festen Rückstand durch die Zugabe von dest. Wasser auf und extrahiert nach der Phasentrennung die wäßrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, dann filtriert, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wird.

4-Brom-6-ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**11c**), 4,5-Dibrom-6-ethoxy-5,6-dihydro-3-phenyl-4*H*-1,2-oxazin (**74a** und **74b**) und 4,5-Dibrom-6-ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**75c**)

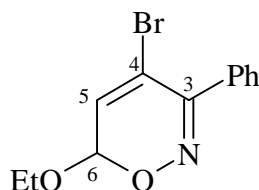
(ES 319)

V 44

Ansatz: 203 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**)
 620 mg (3.23 mmol) Brom
 2.00 ml (27.8 mmol) abs. Triethylamin
 10 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 13. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 12 cm, d = 2, Eluent: Hexan mit jeweils 2 % mehr EtOAc alle 100 ml).

Ausbeute: Man erhält 197 mg (70 %) **11c** als hellbraunes Öl, 25 mg (7 %) eines leicht verunreinigten, braunen Öls bestehend aus etwa gleichen Anteilen der Diastereoisomeren **74a** und **74b** sowie 16 mg (3 %) an **75c** als braunes Harz.

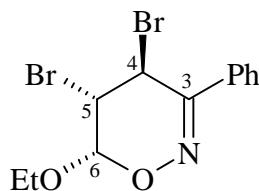
11c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.60-7.50 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.35 (m, 3 H, Ph), 6.70 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.58 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 6-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.95, δ_{B} = 3.68, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 156.2 (s, C-3), 133.1, 129.7, 128.8, 128.0, 127.8 (s, 5 d, Ph, C-5), 112.9 (s, C-4), 94.7 (d, C-6), 64.3 (t, OCH_2), 14.8 (q, CH_3).

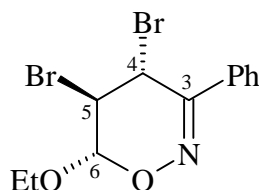
IR (Film): ν = 3080, 3000 cm^{-1} ($=\text{C-H}$), 2980, 2840 (C-H), 1610 (C=C), 1570 (C=N) 765, 695 (Ph).

Eine Elementaranalyse wurde in der Literatur^[21] veröffentlicht.

74a

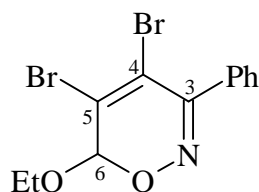
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.75-7.65 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.35 (m, 3 H, Ph), 5.30 (d, J = 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 5.04 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.72 (dd, J = 2.8 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H, 5-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.99, δ_{B} = 3.72, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 162.6 (s, C-3), 133.2, 130.3, 128.6, 126.3 (s, 3 d, Ph), 97.1 (d, C-6), 64.7 (t, OCH_2), 43.8 (d, C-5), 31.8 (d, C-4), 14.9 (q, CH_3).

74b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.70-7.60 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.35 (m, 3 H, Ph), 5.34 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, 6-H), 5.18 (d, J = 5.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.62 (dd, J = 5.3 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 1 H, CH_3). Die Signale für OCH_2 wurden von denen des Isomer A überdeckt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}$ (363.1):	Ber.	C	41.06	H	3.30	N	3.57	Br	40.56
	Gef.	C	41.21	H	3.38	N	3.63	Br	41.26

75c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.60-7.50 (m, 2 H, Ph), 7.50-7.35 (m, 3 H, Ph), 5.72 (s, 1 H, 6-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.95, δ_{B} = 3.74, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 155.9 (s, C-3), 133.3, 129.9, 128.9, 128.1 (s, 3 d, Ph), 124.8, 114.4 (2 s, C-4, C-5), 99.8 (d, C-6), 65.0 (t, OCH_2), 14.7 (q, CH_3).

IR und Elementaranalyse wurden nicht angefertigt, da die Produkte **72a** und **72b** nicht rein isoliert werden konnten.

4-Brom-6-ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6H-1,2-oxazin (11d)

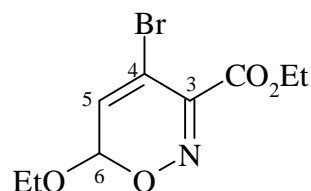
(ES 323)

V 45

Ansatz: 212 mg (1.06 mmol) 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6H-1,2-oxazin (**1b**)
0.10 ml (1.61 mmol) Brom
2.00 ml (27.8 mmol) abs. Triethylamin
10.0 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 13. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 17 cm, d = 2 cm, Eluent: Hexan mit 1-5 % EtOAc, wobei alle 100 ml 1 % mehr EtOAc zugegeben wurde).

Ausbeute : Man erhält 250 mg (85 %) eines gelben Öls **11d**.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.57 (d, J = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.62 (d, J = 5.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, CO₂CH₂), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 3.92, δ_B = 3.67, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH₂), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 160.6 (s, C=O), 149.1 (s, C-3), 127.1 (d, C-5), 108.0 (s, C-4), 95.2 (d, C-6), 64.4 (t, OCH₂), 62.3 (t, CO₂CH₂), 14.6, 13.7 (2 q, CH₃).

IR (Film): ν = 3080 cm⁻¹ (=C-H), 2985, 2940, 2900 (C-H), 1740 (C=O), 1620 (C=N), 1375, 1335 (C-H), 1270 (C-O), 1140 (C-Br), 1100, 1055 (C-O).

C ₉ H ₁₂ BrNO ₄ (278.1): Ber.	C	38.87	H	4.35	N	5.04
Gef.	C	38.79	H	4.36	N	5.67

4-Brom-6-ethoxy-3-trifluormethyl-6H-1,2-oxazin (11e)

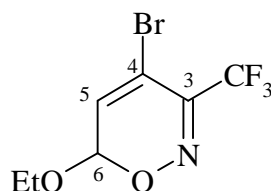
(UH 523)

V 46

Ansatz: 195 mg (1.00 mmol) 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6H-1,2-oxazin (**1c**)
0.10 ml (1.61 mmol) Brom
2.00 ml (27.8 mmol) Triethylamin
28 ml abs. Diethylether

Durchführung: Siehe AAV 13. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 18 cm, d = 2, Eluent: Hexan mit 1-5 % EtOAc, wobei alle 100 ml 1 % mehr EtOAc zugegeben wurde).

Ausbeute: Man erhält 121 mg (44 %) eines NMR-spektroskopisch sauberen, gelben Öls **11e**.

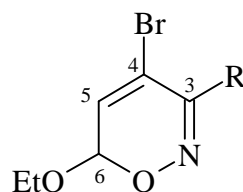


¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.63 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.65 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, 6-H), AB-Teil eines ABX₃-Systems (δ_A = 3.97, δ_B = 3.70, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, $J_{AB} = 9.7$ Hz, 2 H, OCH₂), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 145.4 (q, $^2J_{CF} = 33$ Hz, C-3), 128.2 (d, C-5), 119.6 (q, $^1J_{CF} = 276$ Hz, CF₃), 105.7 (s, C-4), 95.7 (d, C-6), 65.0 (t, OCH₂), 14.7 (q, CH₃).

IR (Film): ν = 3075 cm⁻¹ (=C-H), 2985, 2935, 2900 (C-H), 1620 (C=N), 1375 (CH₃), 1280 (C-F), 1150, 1105 (C-O), 1040 (C-Br).

Eine Elementaranalyse wurde nicht angefertigt.

Tab. 43: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen **11c-e**

Pos. \ R	¹ H-NMR			¹³ C-NMR		
	Ph	CO ₂ Et	CF ₃	Ph	CO ₂ Et	CF ₃
3				156.2, s	149.1, s	145.4, q ² J _{CF} = 33 Hz
4				112.9, s	108.0, s	105.7, s
5	6.70, d J = 5.2 Hz	6.57, d J = 5.0 Hz	6.63, d J = 4.9 Hz	130-127 siehe Ph	127.1, d	128.2, d
6	5.58, d J = 5.2 Hz	5.62, d J = 5.0 Hz	5.65, d J = 4.9 Hz	94.7, d	95.2, d	95.7, d
OCH ₂	ABX ₃ - System δ _A = 3.95 δ _B = 3.68 J _{AB} = 9.8 Hz J _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ - System δ _A = 3.92 δ _B = 3.67 J _{AB} = 9.8 Hz J _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ - System δ _A = 3.97 δ _B = 3.70 J _{AB} = 9.7 Hz J _{AX} = 7.1 Hz	64.4, t	64.4, t	65.0, t
CH ₃	1.22, t J = 7.1 Hz	1.25, t J = 7.1 Hz	1.23, t J = 7.1 Hz	14.8, q	14.6, q	14.7, q
R	Ph 7.60-7.50 m, 2 H 7.50-7.35 m, 3 H	OCH ₂ 4.40, q J = 7.0 Hz CH ₃ , t 1.40 J = 7.0 Hz		Ph 133.1, s 129.7, d 128.8, d 128.0, d 127.8, d	C=O, s 160.6 CH ₂ , t 62.3 CH ₃ , q 13.7	CF ₃ 119.6, q ¹ J _{CF} = 276 Hz

19 Palladium-katalysierte Reaktionen

19.1 Suzuki-Kupplung mit bromierten 6*H*-1,2-Oxazinen

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Kupplungsreaktionen analog Lit.^[87] (AAV 14):

In einem ausgeheizten Rundkolben mit Dreiwegehahn werden die angegebenen Mengen 6*H*-1,2-Oxazin, Benzolboronsäure (**83**) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in dem Toluol-Methanol-gemisch gelöst. Nach der Zugabe der 2 M Natriumcarbonatlösung wird der Ansatz auf 80 °C erhitzt. Nach der angegebenen Reaktionszeit (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit 2 M Natriumcarbonatlösung, die 2 % Ammoniak enthält, gewaschen. Anschließend erfolgt die Phasentrennung und die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden zuerst über Natriumsulfat getrocknet und dann filtriert, bevor das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wird. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

6-Ethoxy-3,4-diphenyl-6*H*-1,2-oxazin (**83a**)

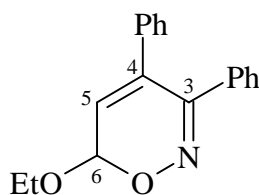
(ES 338)

V 47

Ansatz: 93.5 mg (0.33 mmol) 4-Brom-6-ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**11c**)
 122 mg (1.00 mmol) Benzolboronsäure (**82**)
 16.0 mg (13.8 µmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium
 1.50 ml 2 M Natriumcarbonatlösung
 3.00 ml Toluol
 0.75 ml Methanol

Durchführung: Siehe AAV 14. Die Umsetzung dauerte 15 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule: SiO₂, flash, h = 16 cm, d = 1 cm, Eluens: Hexan mit jeweils 1 % mehr EtOAc alle 100 ml).

Ausbeute: Man erhält 76 mg (82 %) **83a** als leicht gelben Feststoff vom Schmp. 68-70°C.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.35-7.30 (m, 2 H, Ph), 7.27-7.15 (m, 4 H, Ph), 7.10-7.05 (m, 4 H, Ph), 6.37 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.73 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, 6-H), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 4.01, δ_{B} = 3.75, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 157.7 (s, C-3), 136.5, 133.9, 130.2 (3 s, Ph, C-4), 129.0, 128.7, 128.4, 128.2, 128.0* (5 d, Ph), 124.0 (d, C-5), 93.0 (d, C-6), 64.2 (t, OCH_2), 15.0 (q, CH_3); * Signal doppelter Intensität.

IR (KBr): ν = 3040 cm^{-1} (=C-H), 2975, 2930 (C-H), 1600, 1580, 1495 (Ph), 1105 (C-O), 775, 760, 700 (Ph).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (279.3):	Ber.	C	77.39	H	6.13	N	5.01
	Gef.	C	77.82	H	6.37	N	5.08

6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-4-phenyl-6H-1,2-oxazin (83b)

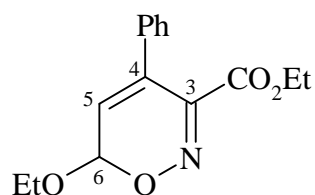
(UH 556)

V 48

Ansatz: 210 mg (0.72 mmol) 4-Brom-6-ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6H-1,2-oxazin (**11d**)
 366 mg (3.00 mmol) Benzolboronsäure (**82**)
 48.0 mg (41.5 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium
 4.50 ml 2 M Natriumcarbonatlösung
 9.00 ml Toluol
 2.25 ml Methanol

Durchführung: Siehe AAV 14. Die Reaktion verlief über 3 h. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: Man erhält 153 mg (77 %) **83b** als leicht gelbliche Kristalle vom Schmp. 120-124°C. Für die Elementaranalyse wurde das Produkt in Hexan/Methylenchlorid gelöst und nach dem Entfernen des Methylenchlorids i. Vak. auskristallisiert.

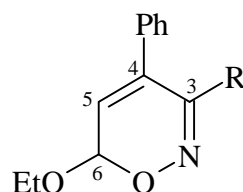


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.40-7.30 (m, 2 H, Ph), 7.27-7.15 (m, 4 H, Ph), 7.10-7.05 (m, 4 H, Ph), 6.22 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.76 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CO_2CH_2), AB-Teil eines ABX_3 -Systems (δ_{A} = 3.99, δ_{B} = 3.71, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2 H, CH_2), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.8 (s, C=O), 154.1 (s, C-3), 133.9, 132.4 (2 s, Ph, C-4), 128.4, 128.3, 126.9 (3 d, Ph), 122.6 (d, C-5), 93.6 (d, C-6), 68.1 (t, CO_2CH_2), 64.1 (t, OCH_2), 15.0, 13.7 (2 q, CH_3).

IR (KBr): ν = 3035 cm^{-1} ($=\text{C-H}$), 2985, 2940, 2905 (C-H), 1735 (C=O), 1615 (C=N), 1145, 1110, 1105 (C-O), 745, 700 (Ph).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (275.3):	C	65.44	H	6.22	N	5.09
	C	65.30	H	6.46	N	5.09

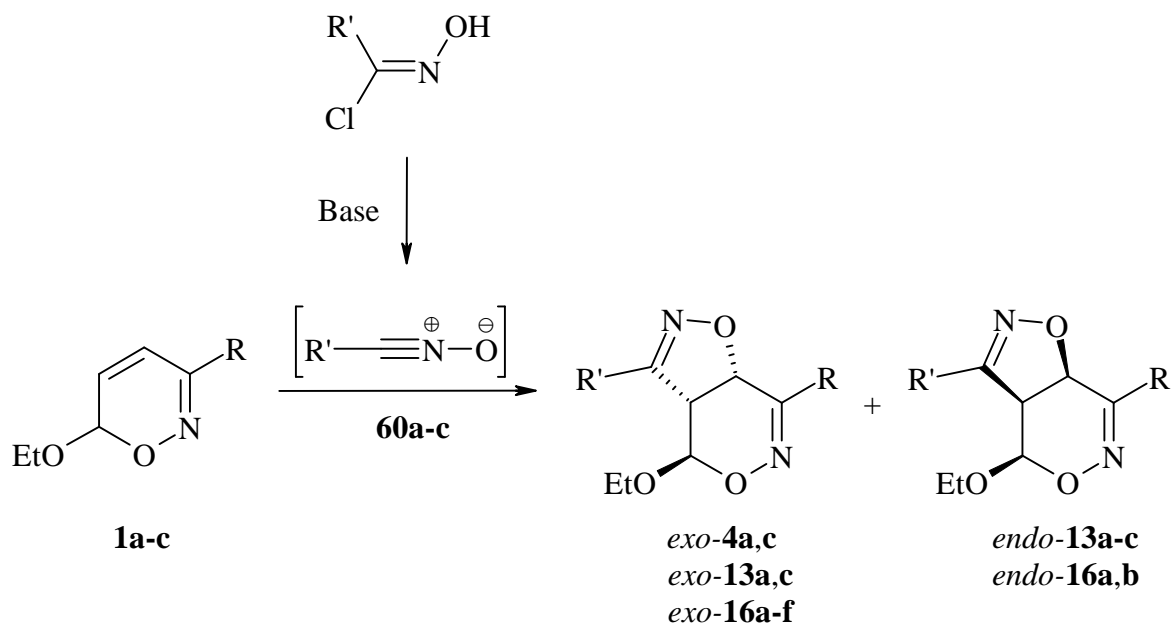
Tab. 44: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen **83a** und **83b**

Pos. \ R	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
	Ph	CO ₂ Et	Ph	CO ₂ Et
3			157.7, s	154.1, s
4			137-130	134-132
5	6.37, d <i>J</i> = 4.9 Hz	6.22, d <i>J</i> = 4.9 Hz	124.0, d	122.6, d
6	5.73, d <i>J</i> = 4.9 Hz	5.76, d <i>J</i> = 4.9 Hz	93.0, d	93.6, d
OCH ₂	ABX ₃ -System δ _A = 4.01 δ _B = 3.75 <i>J</i> _{AB} = 9.8 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	ABX ₃ -System δ _A = 3.99 δ _B = 3.71 <i>J</i> _{AB} = 9.8 Hz <i>J</i> _{AX} = 7.1 Hz	64.2, t	64.1, t
CH ₃	1.25, t <i>J</i> = 7.1 Hz	1.27, t <i>J</i> = 7.1 Hz	15.0, q	15.0, q
R	Ph 7.35-7.30 m, 2 H 7.27-7.15 m, 4 H 7.10-7.05 m, 4 H	OCH ₂ 4.16, q <i>J</i> = 7.2 Hz CH ₃ , t 1.09 <i>J</i> = 7.2 Hz	Ph 136.5, s 133.9, s 130.2, s 129.0, d 128.7, d 128.4, d 128.2, d 128.0, d	C=O 167.8, s CH ₂ 68.1, t CH ₃ , q 13.7

Zusammenfassung

Im Verlauf dieser Arbeit wurde die C-C-Doppelbindung von 6*H*-1,2-Oxazinen durch 1,3-dipolare Cycloadditionen und Halogenierungen funktionalisiert. Als Modellsubstrate für die 6*H*-1,2-Oxazine wurden 6-Ethoxy-3-phenyl-6*H*-1,2-oxazin (**1a**), 6-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-6*H*-1,2-oxazin (**1b**) und 6-Ethoxy-3-trifluormethyl-6*H*-1,2-oxazin (**1c**) eingesetzt.

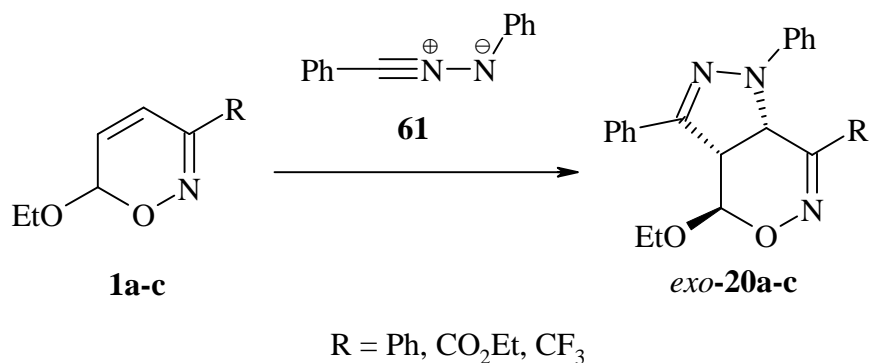
1) Als erste Klasse der 1,3-Dipole wurden Nitrioxide untersucht. Wegen ihrer hohen Reaktivität wurden die 1,3-Dipole **60a-c** *in situ* dargestellt, wobei in den Umsetzungen mit dem 6*H*-1,2-Oxazin **1a** die Methoden nach Mukaiyama, McMurry, Hassner und Huisgen getestet wurden. Nur mit der letzten Methode konnten Cycloaddukte erhalten werden. Die Ausbeuten waren meist nur mäßig, doch erfolgten die Umsetzungen mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** mit hoher Regio- und Diastereoselektivität. Die *exo*-Produkte wurden gegenüber den *endo*-Verbindungen stark bevorzugt gebildet (d.r. ca. 90:10).



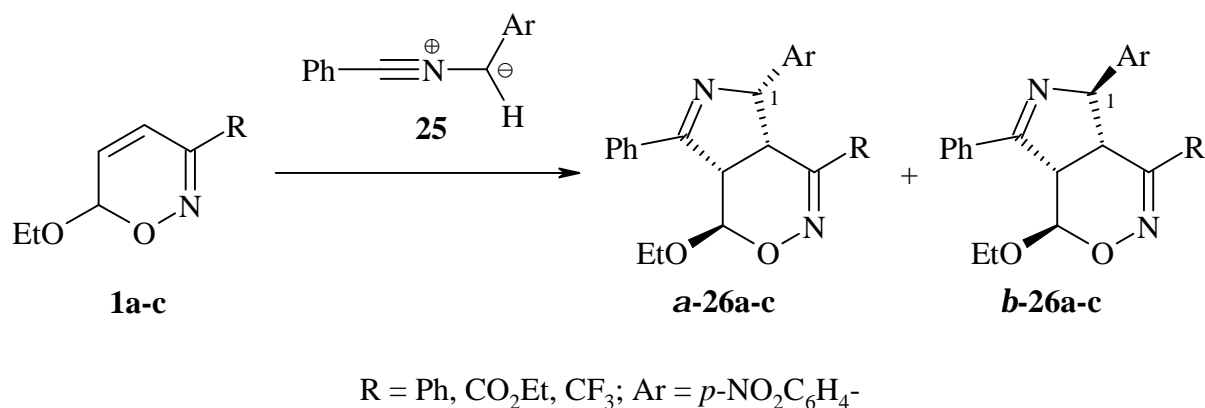
R = Ph, CO₂Et, CF₃

R' = Et, Ph, CO₂Me, CO₂Et

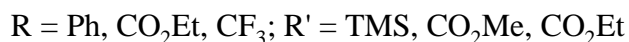
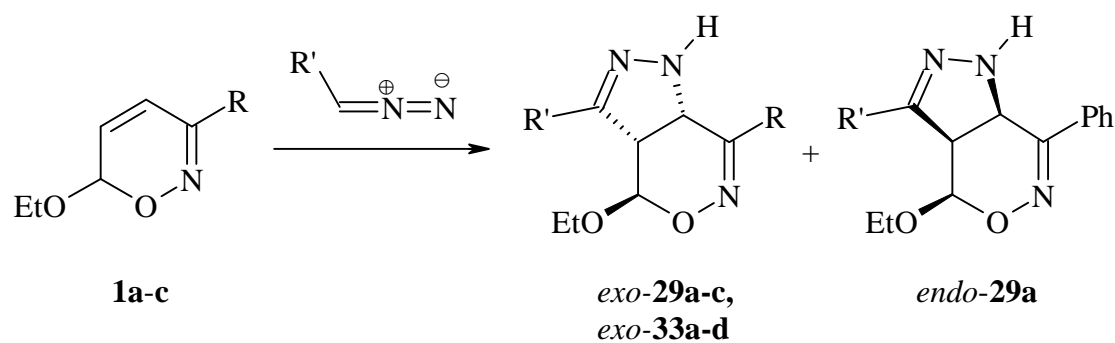
2) Analog zu den Nitriloxiden wurde das Diphenylnitrilimin (**61**) *in situ* aus Diphenylhydrazonoylchlorid (**19**) erzeugt. Der 1,3-Dipol reagierte mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** regio- und diastereoselektiv (*exo*-Produkte). Die guten Ausbeuten bei dem Phenylderivat *exo*-**20a** konnten beim Ethoxycarbonyl- *exo*-**20b** und Trifluormethylderivat *exo*-**20c** nicht erreicht werden, da sich die erhaltenen Cycloaddukte bei der Aufarbeitung vermutlich zersetzen.



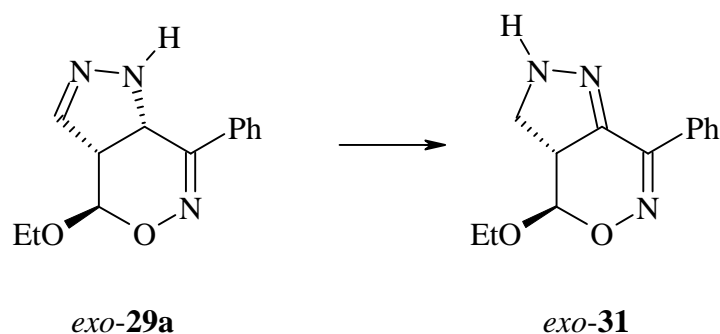
3) Bei den 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Benzonitril(4-nitrobenzylid) (**25**) mit den 6*H*-1,2-Oxazinen **1a-c** bildeten sich nur die *exo*-Produkte **a-26a-c** und **b-26a-c**. Die **a**- und **b**-Formen besitzen die gleichen Konstitutionen, sie unterscheiden sich jedoch durch die Konfiguration an C-1. Die Gesamtausbeuten der Phenyl- und Ethoxycarbonylderivate waren gut. Die leichte Bevorzugung der **a**-Form gegenüber den **b**-Cycloaddukten wurde durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen erklärt. Folgerichtig wurde bei den Trifluormethylderivaten keines der Epimere bevorzugt gebildet, da hier im Rest R keine π -Bindungen vorhanden sind.



4) Die 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** wurden weiterhin mit Trimethylsilyldiazomethan (**28**) und den Diazoessigsäureestern **32a** und **32b** unter Bildung von Dihydro-1*H*-pyrazolderivaten umgesetzt. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wurden die desilylierten Verbindungen isoliert. Die Ausbeuten der Cycloadditionen schwankten stark (30 bis 92 %). Es bilden sich bevorzugt die *exo*-Produkte. Ein *endo*-Cycloaddukt wurde lediglich bei der Umsetzung von **1a** mit Trimethylsilyldiazomethan (**28**) nachgewiesen.

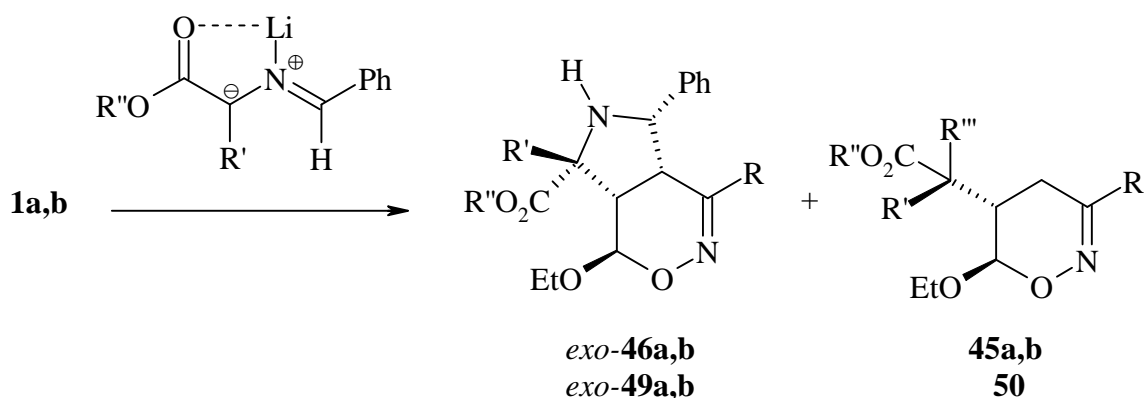


Eine baseninduzierte Umlagerung von *exo*-**29a** mit Natriummethanolat führte zu dem thermodynamisch stabileren Produkt *exo*-**31**.

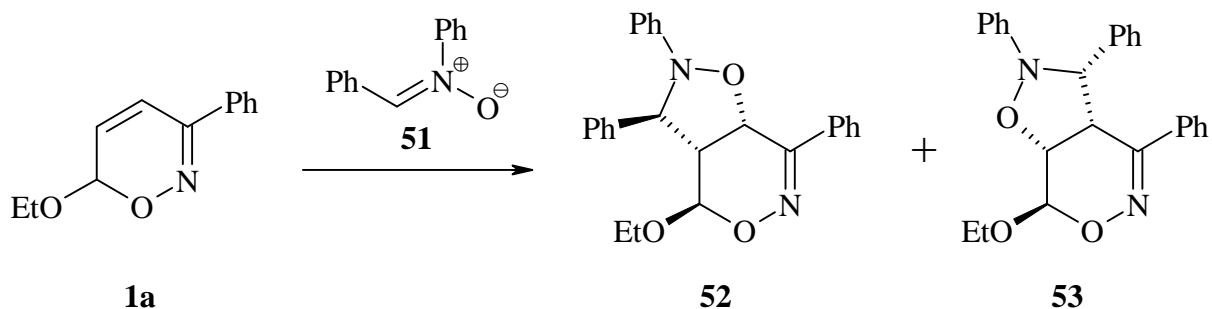


5) Als Vertreter der 1,3-Dipole vom Allyl-Typ wurden Azomethinyllide mit den 6*H*-1,2-Oxazinen umgesetzt. Die 1,3-Dipole wurden *in situ* aus den Benzylidenaminen verschiedener Aminosäureester durch Komplexierung mit Lithiumbromid und Deprotonierung mit DBU als Base erzeugt. Das aus einem Glycinderivat erzeugte Azomethinylid führte bei den Umsetzungen mit dem 6*H*-1,2-Oxazin **1a** zu komplexen Produktgemischen. Bei den Reaktionen mit den aus den Alaninderivaten erzeugten 1,3-Dipolen wurden neben den

Cycloaddukten *exo*-**46a** bzw. *exo*-**46b** die Michael-Addukte **45a** bzw. **45b** isoliert. Alle Verbindungen fielen nur in mäßigen Ausbeuten an. Bei den Umsetzungen der 6*H*-1,2-Oxazine **1a** und **1b** mit dem aus dem Phenylalaninderivat **48** erzeugten Azomethinylid wurden die Cycloaddukte *exo*-**46a** und *exo*-**46a** dagegen in guten Ausbeuten erhalten. Die Bicyclen wurden stereoselektiv gebildet. Wegen der großen sterischen Hinderung des Benzylrestes am nucleophilen Zentrum tritt das Michael-Addukt nur bei der Umsetzung mit **1b** als Nebenprodukt auf.



6) Als weiterer Vertreter eines 1,3-Dipols vom Allyl-Typ wurde *a*-C,*N*-Diphenylnitron (**51**) eingesetzt. Von mindestens vier Cycloaddukten konnten nur zwei charakterisiert werden. Mit diesen beiden Verbindungen **52** und **53** wurde erstmalig das Auftreten von Regioisomeren beobachtet. Eine Umsetzung unter Hochdruckbedingungen (14 kbar) führte zur verstärkten Bildung von **52**, doch waren die Ausbeuten erneut nur mäßig.

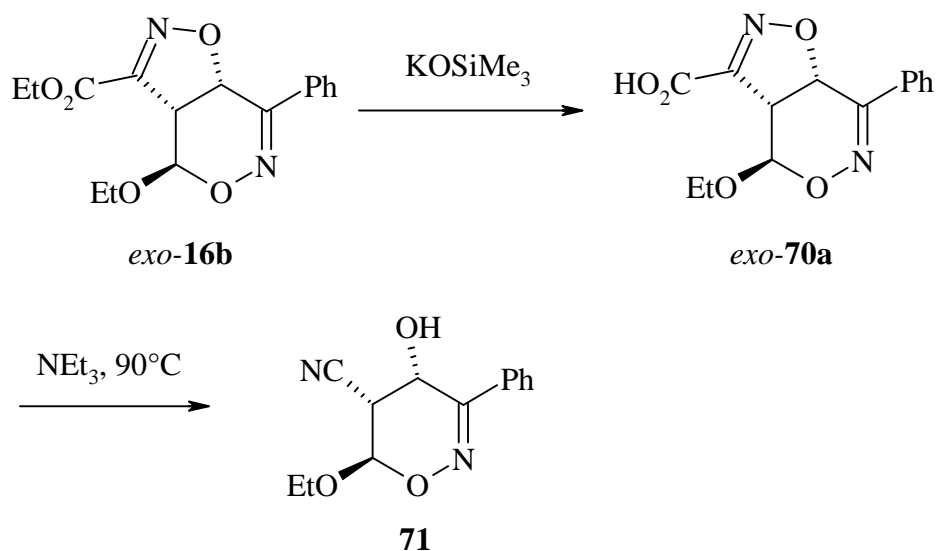


7) Die Cycloadditionen der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** mit den eingesetzten 1,3-Dipolen verlaufen, abgesehen von den Umsetzungen mit dem Nitron **51**, regioselektiv. In allen Fällen wurde das Kohlenstoffatom der 1,3-Dipole mit C-5 der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** und die Heteroatome mit C-4 verbunden. Durch die Konformation der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** und die damit verbundene sterische Abschirmung durch die Ethoxygruppe werden die *exo*-Cycloaddukte stark bevorzugt gebildet. Die *endo*-Produkte konnten nur in Ausnahmefällen als Nebenprodukte nachgewiesen werden. Die Ausbeuten der Cycloaddukte variierten stark, wobei die Zersetzung der erhaltenen Bicyclen bei der säulenchromatographischen Reinigung als Ursache vermutet wird.

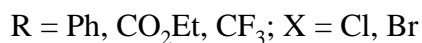
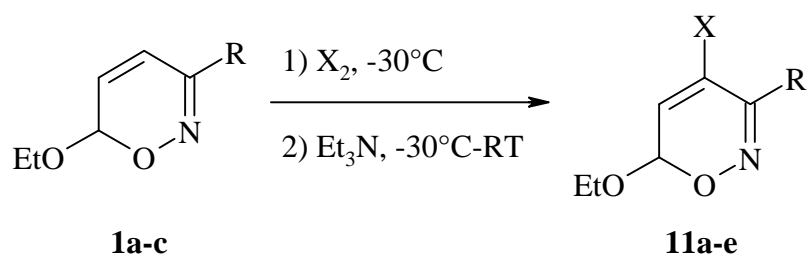
8) Mit der PM3-Methode wurden die Orbitalenergien und -koeffizienten der 6*H*-1,2-Oxazine **1a-c** und der eingesetzten 1,3-Dipole bestimmt. Auf der Basis des Grenzorbitalmodells wurden die erwarteten Konstitutionen der Cycloaddukte vorhergesagt. Bei den Diazoverbindungen **28** bzw. **32** und dem Azomethinylid **59** wurden die berechneten Konstitutionen bei den isolierten Cycloaddukten wiedergefunden. Bei den Nitriliumbetainen können die Berechnungen auf dem PM3-Niveau die experimentell erhaltenen Regioselektivitäten nicht richtig wiedergeben. Bei den Nitriloxiden **60a-c** treten wahrscheinlich sterische Faktoren in den Vordergrund. Beim Nitrilimin **61** und dem Nitrilylid **25** werden mit der PM3-Methode die Geometrien offenbar nicht korrekt berechnet. Veröffentlichungen von Houk legen nahe, daß mit Berechnungen auf höherem ab-initio-Niveau sowohl die Geometrie der 1,3-Dipole **61** und **25** als auch die Regiochemie ihrer Cycloaddukte richtig bestimmt werden müßte.

9) Die dargestellten Cycloaddukte sollten nach literaturbekannten Methoden unter Ausnutzung der geringen Bindungsenergie der N-O-Bindung hydrogenolysiert werden. Jedoch erwies sich Raney-Nickel für die Umsetzungen mit Wasserstoff als ein zu schwacher Katalysator. Palladium-Kohle katalysiert nicht selektiv und führte zu komplexen Produktgemischen. Dies wurde auch bei den Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid und Catecholboran beobachtet. In den Ausnahmefällen, bei denen reduzierte Verbindungen isoliert werden konnten, wurde der Bicyclus nicht geöffnet.

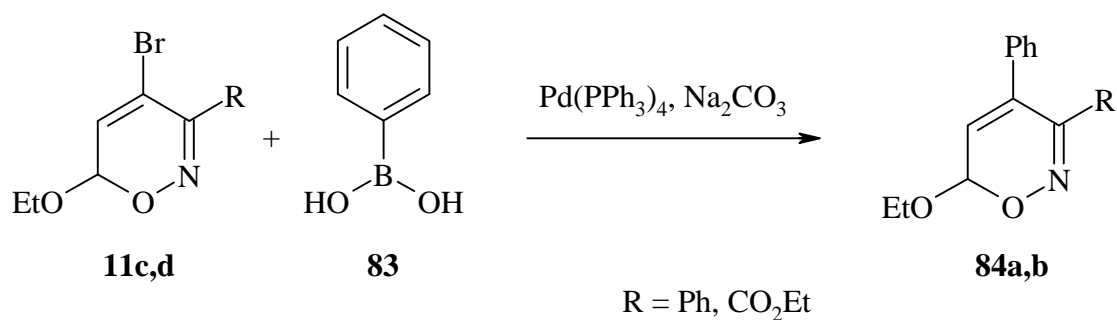
10) Der Isoxazolring im Cycloaddukt *exo*-**16b** konnte gezielt geöffnet werden. Die Verseifung mit Kaliumtrimethylsilanolat und eine basische Decarboxylierung führten zum *b*-Hydroxynitril **71**, das mit sehr guten Ausbeuten dargestellt werden konnte. Dabei bleiben die Konfigurationen der stereogenen Zentren des Oxazinringes erhalten.



11) Die 4-Chlor- und 4-Brom-6*H*-1,2-oxazine **11a-c** konnten durch Dihalogenierung mit dem entsprechenden Halogen und anschließende baseninduzierte Dehydrohalogenierung in guten Ausbeuten unter milden Reaktionsbedingungen dargestellt werden.



12) Mit dem 4-Brom-6*H*-1,2-oxazin **11c** wurden palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen nach Heck (Variante von Jeffry), Sonogashira und Suzuki getestet; sie blieben jedoch ohne Erfolg. Dagegen konnten nach der Methode von Suzuki das Brom durch einen Phenylrest ersetzt werden. Die Umsetzungen der 6*H*-1,2-Oxazine **11c** und **11d** mit Benzolboronsäure verliefen mit guten Ausbeuten.



Literatur

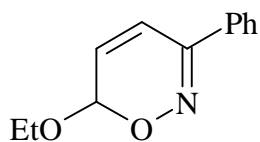
- [1] I. Meyers, *Heterocycles in Organic Synthesis*, J. Wiley & Sons, New York **1974**.
- [2] D. Seebach, *Angew. Chemie* **1979**, *91*, 259-275.
- [3] H.-U. Reißig, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1986**, *34*, 237-240.
- [4] B. Ascherl, G. Kresze, J. L. Vaerman, B. Vandenbulcke-Coyette, H. G. Viehe, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 51-55. - A. Defoin, J. Pires, J. Streith, *Synlett* **1990**, 111-113. - A. Defoin, J. Pires, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1653-1670. - S. E. Denmark, L. R. Marcin, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3857-3868. - K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6094-6100. - S. E. Denmark, L. R. Marcin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3221-3235. - A. Defoin, T. Sifferlen, J. Streith, I. Dosbaâ, M.-J. Foglietti, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 363-366.
- [5] J. W. Benbow, K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12305-12314. - M. Naruse, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1358-1364.
- [6] T. L. Gilchrist, G. M. Iskander, A. K. Yagoub, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, *14*, 696-698.
- [7] K. Homann, J. Angermann, M. Collas, R. Zimmer, H.-U. Reißig, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 649-655.
- [8] J. Griffith, O. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 1704.
- [9] S. Nan'ya, T. Kitahara, Y. Butsugan, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 255-256. - S. Nan'ya, H. Ishida, K. Kanie, N. Ito, Y. Butsugan, *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1299-1302.
- [10] M. Collas, *Dissertation*, Technische Universität Dresden, **1999**.
- [11] R. Zimmer, K. Homann, J. Angermann, H.-U. Reißig, *Synthesis* **1999**, 1223-1235.
- [12] J. Angermann, *Dissertation*, Technische Universität Dresden, **1997**.
- [13] R. Zimmer, F. Hiller, H.-U. Reißig, *Heterocycles* **1999**, *50*, 393-401.
- [14] U. Jänicke-Rößler, G. Zahn, F. Hiller, H.-U. Reißig, *Z. Kristallogr. NCS* **1998**, *213*, 261-262.
- [15] R. Zimmer, unveröffentlichte Ergebnisse, Technische Hochschule Darmstadt, **1991**.
- [16] R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm, H. Wagenhofer, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637.
- [17] A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, 3. Aufl., John Wiley & Sons Inc, New York **1984**.

- [18] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim **1990**.
- [19] H.-U. Reißig, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1978**.
- [20] R. Zimmer, M. Hoffmann, H.-U. Reißig, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2243-2248.
- [21] K. Paulini, H.-U. Reißig, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 685-690.
- [22] R. Zimmer, J. Angermann, U. Hain, F. Hiller, H.-U. Reißig, *Synthesis* **1997**, 1467-1473.
- [23] P. Caramella, P. Grünanger in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, 3. Aufl., Bd. 1 (Hrsg.: A. Padwa), John Wiley & Sons Inc, New York **1984**, S. 291-392.
- [24] G. Kumaran, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6407-6408. - G. Kumaran, G. H. Kulkarni, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1516-1520.
- [25] J. E. McMurry, *Org. Synth.* **1973**, *53*, 59-62.
- [26] Y. Basel, A. Hassner, *Synthesis* **1997**, 309-312.
- [27] R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm, R. Raab, K. Bunge, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1258-1278.
- [28] Autorenkollektiv, *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 18. Aufl., Berlin **1990**, S. 163.
- [29] K.-C. Liu, B. R. Shelton, R. K. Howe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916-3918.
- [30] P. Caramella, P. Grünanger in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, 3. Aufl., Bd. 1 (Hrsg.: A. Padwa), John Wiley & Sons Inc, New York **1984**, S. 293-297.
- [31] U. Jänicke-Rößler, G. Zahn, F. Hiller, H.-U. Reißig, *Z. Kristallogr. NCS* **1998**, *213*, 261-262.
- [32] K. Homann, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1994**.
- [33] E. Schmidt, H.-U. Reißig, O. Rademacher, *Z. Kristallogr. NCS* **2000**, *215*, 283-284.
- [34] A. P. Kozikowski, M. Adamczyk, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 366-372.
- [35] K. B. G. Torrsell, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis, Novel Strategies in Synthesis*, VCH Verlagsgemeinschaft, Weinheim **1988**.
- [36] R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knapfer, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3-29. – W. R. Bowman, J. A. Forshaw, K. P. Hall, J. P. Kitchin, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3961-3972.
- [37] R. Huisgen, J. Sauer, M. Seidel, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2503-2509.
- [38] K. Bunge, R. Huisgen, R. Raab, H. Stangl, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1279-1295. – K. Bunge, R. Huisgen, R. Raab, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1296-1306. – R. Huisgen, R. Sustmann, K. Bunge, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1324-1339.

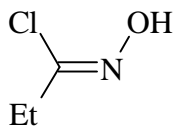
- [39] M. Barfield, B. Chakrabarti, *Chem. Rev.* **1969**, 69, 757-778.
- [40] K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7287-7301.
- [41] M. Christl, J. P. Warren, B. L. Hawkin, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4392-4397.
- [42] J. Podlech, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 679-682.
- [43] M. R. Mish, F. M. Guerra, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8379-8380.
- [44] G. Galley, M. Pätzel, P. G. Jones, *Tetrahedron* **1995**, 51, 1631-1640.
- [45] N. E. Searle, *Org. Synth. Coll. Vol. IV* **1963**, 424-426.
- [46] R. Huisgen, W. Scheer, H. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1753-1755.
- [47] O. Tsuge, S. Kanemasa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, 45, 231-349.
- [48] E. Vedejs, F. G. West, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 941-955.
- [49] E. Vedejs, J. W. Grissom, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3238-3246.
- [50] R. Grigg, J. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 125-126.
- [51] R. Grigg, J. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 109-111.
- [52] R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 384-364.
- [53] O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1384-1391.
- [54] R. Grigg, J. M. Montgomery, A. Somasunderam, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10431-10442.
- [55] L. J. Heuser, C. F. Anderson, H. E. Applegate, E. H. Böhme, J. E. Dolfini, M. S. Puar, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3929-3932.
- [56] I. Brüning, R. Grashey, H. Hauck, R. Huisgen, H. Seidt, *Org. Synth.* **1966**, 46, 127-130.
- [57] J. J. Tufariell in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, 3. Aufl., Bd. 2 (Hrsg.: A. Padwa), John Wiley & Sons Inc, New York **1984**, S. 90-91.
- [58] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797-870.
- [59] K. Fukui, *Topics in Curr. Chem.* **1970**, 15, 1-85.
- [60] R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, 3. Aufl., Bd. 1 (Hrsg.: A. Padwa), John Wiley & Sons Inc, New York **1984**, S. 130-132.
- [61] R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569-593.
- [62] J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.* **1989**, 10, 209-220. - J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.* **1989**, 10, 221-264.
- [63] E. Anders, R. Koch, P. Freunscht, *J. Comp. Chem.* **1993**, 14, 1301-1312.
- [64] S. F. Martin, B. Dupre, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1337-1340.

- [65] K. N. Houk, K. Yamaguchi in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, 3. Aufl., Bd. 2 (Hrsg.: A. Padwa), John Wiley & Sons Inc, New York **1984**, S. 436-441.
- [66] G. Bertrand, C. Wentrup, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 549-568.
- [67] P. Caramella, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6397-6399.
- [68] D. Klamann, P. Weyerstahl, M. Fligge, K. Ulm, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 561-565.
- [69] R. Zimmer, T. Arnold, K. Homann, H.-U. Reißig, *Synthesis* **1994**, 1050-1056.
- [70] R. Zimmer, M. Collas, M. Roth, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 709-714.
- [71] J. K. Gallos, V. L. Sarli, T. V. Koftis, E. Coutouli-Argynopoulou, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4819-4822.
- [72] G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 395-404.
- [73] D. W. Brown, P. R. Graupner, M. Sainsbury, H. G. Shertzer, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4383-4408.
- [74] K. A. Jacobsson, K. L. Kirk, W. L. Padgell, J. W. Daly, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1334-1340.
- [75] E. D. Laganis, B. L. Chenard, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831-5834.
- [76] C. Hippeli, H.-U. Reißig, *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 217-226.
- [77] A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473-2506. - S. Bräse, A. de Meijere, *Palladium-Catalyzes Coupling of Organyl Halides to Alkenes - The Heck Reaction Metal, Catalyzed Cross Coupling Reaction* (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), Wiley, Weinheim, **1997**. - W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7.
- [78] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526.
- [79] K. Sonogashira in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, New York, **1991**. S. 521-549. - L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, *Application of Transition Metal Catalyst in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1998**, S. 179-225. - J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **1995**, S. 168-171.
- [80] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519.
- [81] T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207-210.
- [82] T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667-2670.
- [83] C. B. Ziegler, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, *46*, 2941-2946.
- [84] M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582-9584.
- [85] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
- [86] M. Kosugi, I. Hagiwari, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 839-840.

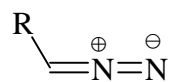
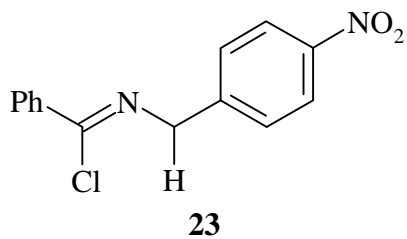
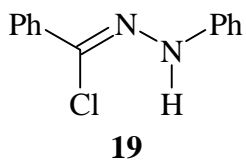
-
- [87] R. I. Duclos, J. S. Tung und H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5243-5246.
- [88] N. Miyaura, T. Yanag, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.
- [89] W. R. Bowman, J. A. Forshaw, K. P. Hall, J. P. Kitchin, A. W. Mott, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3961-3972.
- [90] D. Dustmann, *J. Chem. Soc.* **1894**, *65*, 221.



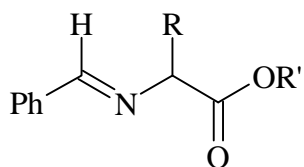
	R
1a	Ph
1b	CO ₂ Et
1c	CF ₃



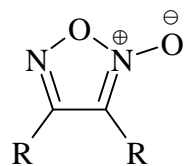
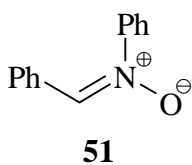
	R
8	Et
12	Ph
15a	CO ₂ Me
15b	CO ₂ Et



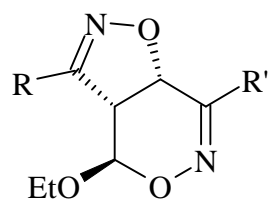
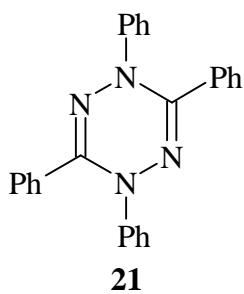
	R
28	TMS
32a	CO ₂ Me
32b	CO ₂ Et



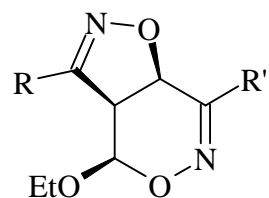
	R	R'
43	H	Me
44a	Me	Me
44b	Me	Et
48	Bn	Et



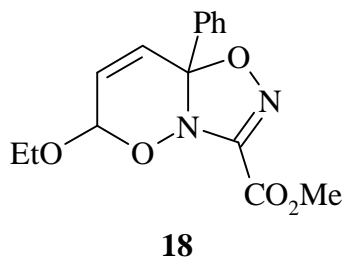
	R
9	Et
14	Ph
17a	CO ₂ Me
17b	CO ₂ Et

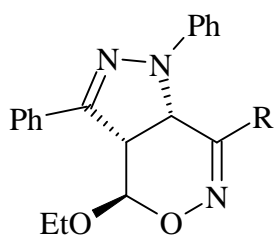


	R	R'
<i>exo</i> - 4a	Et	Ph
<i>exo</i> - 4c	Et	CF ₃
<i>exo</i> - 13a	Ph	Ph
<i>exo</i> - 13c	Ph	CF ₃
<i>exo</i> - 16a	CO ₂ Me	Ph
<i>exo</i> - 16b	CO ₂ Et	Ph
<i>exo</i> - 16c	CO ₂ Me	CO ₂ Et
<i>exo</i> - 16d	CO ₂ Et	CO ₂ Et
<i>exo</i> - 16e	CO ₂ Me	CF ₃
<i>exo</i> - 16f	CO ₂ Et	CF ₃

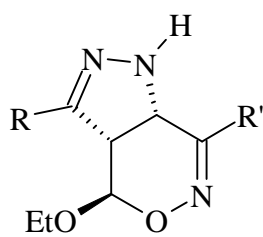


	R	R'
<i>endo</i> - 13a	Ph	Ph
<i>endo</i> - 13b	Ph	CO ₂ Et
<i>endo</i> - 13c	Ph	CF ₃
<i>endo</i> - 16a	CO ₂ Me	Ph
<i>endo</i> - 16b	CO ₂ Et	Ph

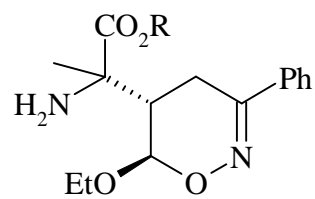




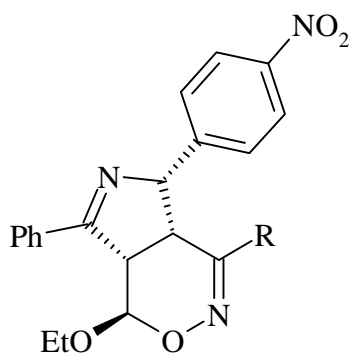
exo-**20a** R
exo-**20b** Ph
exo-**20c** CO₂Et
exo-**20c** CF₃



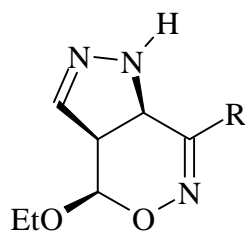
exo-**29a** R R'
exo-**29b** H Ph
exo-**29c** H CO₂Et
exo-**29c** H CF₃
exo-**33a** CO₂Me Ph
exo-**33b** CO₂Et Ph
exo-**33c** CO₂Me CO₂Et
exo-**33d** CO₂Me CF₃



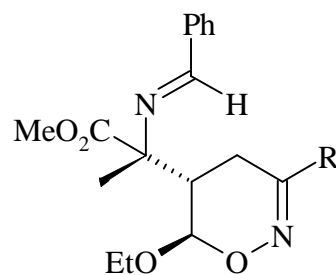
45a R
45b Me
45b Et



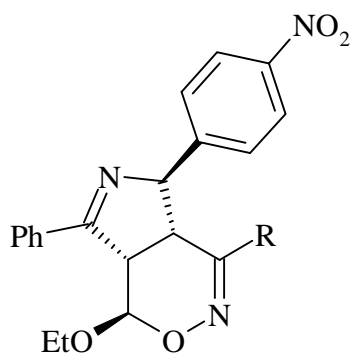
a-26a R
a-26b Ph
a-26b CO₂Et
a-26c CF₃



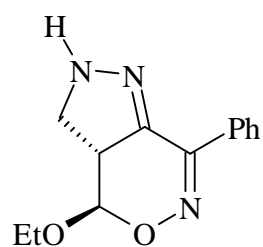
endo-**29a**



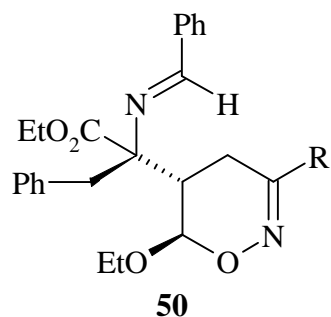
47a R
47a Ph
47c CF₃



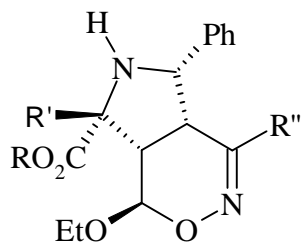
b-26a R
b-26a Ph
b-26b CO₂Et
b-26c CF₃



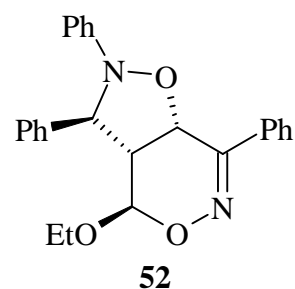
exo-**31**



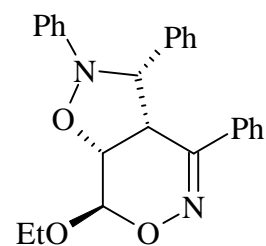
50



exo-**46a** R R' R''
exo-**46a** Me Me Ph
exo-**46b** Et Me Ph
exo-**49a** Et Bn Ph
exo-**49b** Et Bn CO₂Et



52



53

